

Année 1963

Numéro :

622

# **THÈSE**

pour le

## **DOCTORAT EN MÉDECINE**

( Diplôme d'État )

par

**Gérard ATLAN**

**Externe des Hôpitaux**

*Né le 21 Décembre 1942, à Constantine (Algérie)*

---

Présentée et soutenue publiquement, le

1968

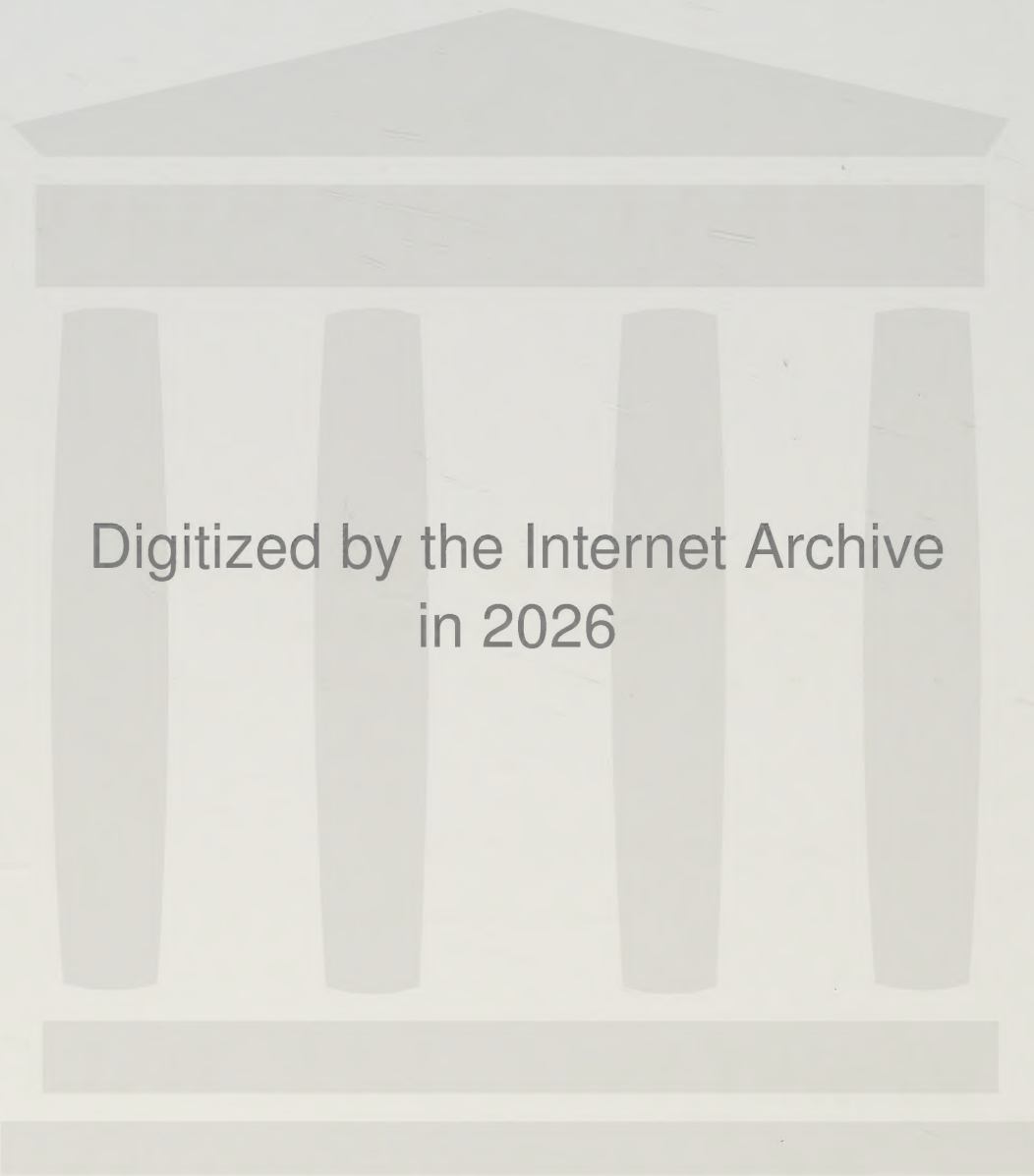
---

## **LA RÉSISTANCE DES BACTÉRIES AUX ANTIBIOTIQUES**

*( à propos de 3.500 souches bactériennes récemment isolées dans deux hôpitaux parisiens )*

---

**Président : M. D. CHRISTOL, Professeur**



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41549932\\_0038](https://archive.org/details/IA41549932_0038)

Année 1968

Numéro :

# **THÈSE**

pour le

## **DOCTORAT EN MÉDECINE**

( Diplôme d'État )

par

**Gérard ATLAN**

**Externe des Hôpitaux**

Né le 21 Décembre 1942, à Constantine (Algérie)

---

Présentée et soutenue publiquement, le

1968

---

## **LA RÉSISTANCE DES BACTÉRIES AUX ANTIBIOTIQUES**

( à propos de 3.500 souches bactériennes récemment isolées dans deux hôpitaux parisiens )

---

**Président : M. D. CHRISTOL, Professeur**

Numéro :

Année 1958

# THÈSE

pour le

## DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

1958



Gérard ATLAN

Externe des Hôpitaux

Né le 21 Décembre 1942 à Constantine (Algérie)

1958

Présentée et soutenue publiquement, le

# LA RÉSISTANCE DES BACTÉRIES AUX ANTIBIOTIQUES

(à propos de 3200 souches bactériennes récemment isolées dans deux hôpitaux algériens)

Président : M. D. CHRISTOL, Professeur

A mes Parents

A ma Famille

A mes amis



A Monsieur le Professeur R. FASQUELLE SAINT-YVES MENARD  
-----

Membre de l'Académie de Médecine

Professeur de Microbiologie de la Faculté de Médecine de Paris

Biologiste de l'Hôtel-Dieu

En témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.



A Monsieur le Professeur D. CHRISTOL  
-----

Biologiste de l'Hôpital Claude Bernard

Pour son bienveillant accueil dans son Laboratoire hospitalier  
et son enseignement qui me fut si précieux.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma respectueuse  
reconnaissance.



A Monsieur le Professeur Agrégé J. DUVAL

Biologiste de l'Hôpital BEAUJON.

Dont l'exemple et l'enseignement ont décidé mon orientation vers la bactériologie.

Dont l'aide et les conseils m'ont guidé dans l'élaboration de ce travail.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon fidèle attachement.



A mes Maîtres de la Chaire de Microbiologie de la Faculté de Médecine  
de Paris

- Monsieur le Professeur P. TOURNIER
- Monsieur le Professeur P. BARBIER
- Monsieur le Professeur L. LE MINOR
- Madame le Professeur Agrégé BERGOGNE
- Monsieur le Professeur Agrégé F. BRICOUT
- Monsieur le Professeur Agrégé Ch. CHANY
- Monsieur le Professeur Agrégé G. DAGUET
- Monsieur le Professeur Agrégé Ph. GOULLET
- Monsieur le Professeur Agrégé H. MOLLARET
- Monsieur le Professeur Agrégé P. NEVOT

Pour leur enseignement, avec toute ma gratitude.



A mes Maîtres d'Externat

- Monsieur le Docteur MOREL-FATIO
- Monsieur le Docteur R. CLAISSE
- Monsieur le Professeur Agrégé J. BARBIZET
- Monsieur le Professeur Agrégé P. BERTHAUX
- Monsieur le Professeur D. CHRISTOL
- Monsieur le Professeur J. DAUSSET.

En remerciement de ce qu'ils m'ont appris et du plaisir  
que j'ai eu d'être leur élève.



## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.)  
Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coste (F.),  
Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines (F.), Lamy (M.),  
Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.),  
Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.),  
Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.),  
Verne (J.),

DOYEN

Georges BROUET

1er ASSESSEUR

Daniel BARGETON

2ème ASSESSEUR

Jean GOSSET

### A. - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

|                                     |                    |
|-------------------------------------|--------------------|
|                                     | M. M.              |
| Anatomie                            | DELMAS (A.)        |
| -                                   | HUARD (P.)         |
| à titre personnel                   | CABROL (Ch.)       |
| -                                   | OLIVIER (G.)       |
| Anatomie et Cytologie pathologiques | DELARUE (J.)       |
| à titre personnel                   | NEZELOF (Ch.)      |
| -                                   | ORCEL (L.)         |
| Biochimie médicale                  | JAYLE (M.-F.)      |
| -                                   | DESGRET (P.)       |
| -                                   | POLONOVSKI (J.)    |
| Chimie Pathologique                 | SCHAPIRA (G.)      |
| à titre personnel                   | CARTIER (P.)       |
| -                                   | DREYFUS (J. Cl.)   |
| Biologie médicale                   | BOURLIERE (F.)     |
| à titre personnel                   | HARTMANN (L.)      |
| -                                   |                    |
| Biophysique médicale                | BUGNARD (L.)       |
| -                                   | DJOURNO (A.)       |
| -                                   | DOGNON (A.)        |
| à titre personnel                   | KELLERSHOHN (L.)   |
| -                                   | GOUGEROT (L.)      |
| -                                   | ROUCAYROL (J. Cl.) |
| Cancérologie expérimentale          | MATHE (G.)         |
| Génétique fondamentale              | LEJEUNE (J.)       |

|                                                           |                                                                     |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Histologie et Embryologie                                 | MM.<br>GOUJARD (R.)<br>TUCHMANN-DUPLES-<br>SIS (H.)<br>RAGADOT (J.) |
| -<br>à titre personnel                                    |                                                                     |
| Microbiologie                                             | FASQUELLE (R.)                                                      |
| Bactériologie et Virologie<br>à titre personnel           | TOURNIER (P.)<br>BARBIER (P.)                                       |
| Parasitologie                                             | LARIVIERE (M.)                                                      |
| Pathologie expérimentale et comparée<br>à titre personnel | MERKLEN (F.P.)<br>LOEPER (J.)                                       |
| Pharmacologie                                             | BOISSIER (J.R.)<br>LECHAT (P.)                                      |
| Physiologie<br>-<br>-<br>à titre personnel                | BARGETON (D.)<br>MALMEJAC (J.)<br>PARROT (J.)<br>DEJOURS (P.)       |
| Physiologie et biologie appliquée aux sports              | SCHERRER (J.)                                                       |

## B. - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

### 1° MEDECINE

|                                               |               |
|-----------------------------------------------|---------------|
| Biologie médicale                             | FAUVERT (R.)  |
| Histoire de la Médecine et de la Chirurgie    | COURY (Ch.)   |
| Hygiène et Médecine préventive                | BOYER (J.)    |
| Médecine du Travail                           | DESOILLE (H.) |
| Médecine légale, droit médical et déontologie | DEROBERT (L.) |
| Pathologie exotique                           | BRUMPT (L.C.) |
| Pathologie médicale                           | BUGE (A.)     |
| -                                             | BRICAIRE (H.) |
| -                                             | CORNET (A.)   |
| -                                             | HOUSSET (E.)  |
| -                                             | LAROCHE (Cl.) |
| à titre personnel                             | AZARAD (E.)   |
| -                                             | BOUR (H.)     |
| -                                             | BROCARD (H.)  |
| -                                             | CAROLI (J.)   |
| -                                             | FACQUET (J.)  |

Pathologie médicale

à titre personnel

- -  
- -  
- -  
- -  
- -  
- -

MM.

LAMBLING (A.)

LAUNAY (Cl.)

PAYET (M.)

PERRAULT (M.)

SIGUIER (F.)

WORMS (R.)

BOUVIER (J.)

Pathologie respiratoire

TURIAF (J.)

Pathologie et Thérapeutique générales

MAURICE (P.)

Thérapeutique

LAMOTTE (M.)

Thérapeutique appliquée

MARCHE (J.)

CHAIRES de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)

LENEGRE (J.)

- (Broussais)

SOULIE (P.)

Clinique dermatologique (Saint-Louis)

DUPERRAT (F.)

Clinique des maladies cutanées et syphilitiques

DEGOS (R.)

(Saint-Louis)

Clinique endocrinologique (Pitié)

DECOURT (J.)

Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)

MOLLARET (P.)

à titre personnel

BASTIN (R.)

Clinique des maladies mentales et de l'encéphale

DELAY (J.)

(Sainte-Anne)

à titre personnel (neuro-psychiatrie)

PICHOT (P.)

Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)

CASTAIGNE (P.)

Clinique neurologique (Salpêtrière)

GARCIN (R.)

à titre personnel

LHERMITE (F.)

Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)

MICHAUX (L.)

Clinique des maladies du sang (Broussais)

BERNARD (J.)

à titre personnel (hématologie)

ANDRE (R.)

- -  
- -

BOUSSER (J.)

DREYFUS (B.)

|                                                                    |                            |                     |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------|
|                                                                    | Bicêtre                    | MM.                 |
|                                                                    | Broussais                  | DEPARIS (M.)        |
|                                                                    | Cochin                     | MILLIEZ (P.)        |
| Cliniques médicales                                                | Hôtel-Dieu                 | PEQUIGNOT (H.)      |
|                                                                    | Pitié                      | BARIETY (M.)        |
|                                                                    | Saint-Antoine              | DREYFUS             |
|                                                                    | -                          | BOUDIN (G.)         |
|                                                                    | -                          | CONTE (M.)          |
|                                                                    |                            | KOURILSKY (R.)      |
| Clinique médicale propédeutique                                    | (Broussais)                | JUSTIN-BESANCON(L.) |
| Clinique thérapeutique médicale                                    | (Saint-Antoine)            | LEMAIRE (A.)        |
| Clinique et Séméiologie médicales                                  | (Antoine-Chantin)          | DOMART (A.)         |
| Séméiologie médicale                                               | (Lariboisière)             | BOUVRAIN (Y.)       |
| -                                                                  | (Pitié)                    | RAMBERT (P.)        |
| -                                                                  | (Rothschild)               | WOLFROMM (R.)       |
| Clinique d'Hydrologie et de Climatologie                           | (Bichat)                   | DEBRAY (Ch.)        |
|                                                                    | à titre personnel          | GIBERTON (A.)       |
| Clinique médico-sociale du diabète et des maladies<br>métaboliques | (Hôtel-Dieu)               | DEROT (M.)          |
| Clinique néphrologique                                             | (Necker)                   | HAMBURGER (J.)      |
|                                                                    | à titre personnel          | RICHEL (G.)         |
|                                                                    | -                          | GROSNIER (J.)       |
| Clinique de Génétique médicale                                     | (Enfants-Malades)          | ROYER (P.)          |
| Clinique des maladies des enfants                                  | (Enfants-Malades)          | MOZZICONACCI(P.)    |
| Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale                | (Enfants-Malades)          | MARIE (J.)          |
| Clinique de pédiatrie                                              | (Trousseau)                | BRISSAUD (H.)       |
|                                                                    | à titre personnel          | LESOBRE (R.)        |
| Clinique de pédiatrie et de puériculture                           | (Saint-Vincent<br>de Paul) | THIEFFRY (S.)       |
| Hygiène et Clinique de la première enfance                         | (Trousseau)                | LAPLANE             |
|                                                                    | à titre personnel          | POLONOVSKI (Cl.)    |
| Clinique de pneumo-phtisiologie                                    | (Laennec)                  | BROUET (G.)         |
|                                                                    | à titre personnel          | KREIS (B.)          |
|                                                                    | -                          | MEYER (A.)          |
| Clinique de rééducation motrice                                    |                            | GROSSIORD (A.)      |
| Electroradiologie                                                  |                            | LEDoux-LEBARD (M.)  |
|                                                                    |                            | LEFEBVRE (J.)       |

Radiologie médicale

à titre personnel

-  
-

Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)

Clinique rhumatologique (Lariboisière)

Clinique toxicologique (Fernand-Widal)

## 2° CHIRURGIE

Anesthésiologie

Pathologie chirurgicale

-  
-

à titre personnel

Physiologie et Pathologie obstétricales

Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale

### CHAIRES de Cliniques :

Cliniques carcinologique (Gustave-Roussy)

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)

à titre personnel

Beaujon

-

Cliniques chirurgicales

Cochin

Hôtel-Dieu

Saint-Antoine

Salpêtrière

Tenon

Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)

Séméiologie et clinique chirurgicale (Boussais)

- - - (Saint-Louis)

Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique

(Cochin)

(Foch)

(Beaujon)

Clinique traumatologique et orthopédique (R. Poincaré)

Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants  
malades)

à titre personnel

MM.

DESGREZ (H.)

FISCHGOLD (H.)

TUBIANA (M.)

CHERIGIE (E.)

DELBARRE (F.)

SEZE (S. de)

GAULTIER (M.)

VOURC'H (G.)

LAURENCE (G.)

KUSS (R.)

N...

RAMADIER (J.)

MORIN (P.)

MONSAINGEON (A.)

DENOIX (P.)

REDON (H.)

BREHANT (J.)

LORTAT-JACOB (JL.)

REDON (H.)

LEGER (L.)

PATEL (J.)

GOSSET (J.)

SICARD (A.)

OLIVIER (Cl.)

ROUX (M.)

POILLEUX (F.)

DEBEYRE (J.)

MERLE d'AUBIGNE (R.)

PADOVANI (P.)

CAUCHOIX (J.)

JUDET (R.)

FEVRE (M.)

CHIGOT (P.L.)

Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)  
 Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)  
     à titre personnel  
 Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)  
 Clinique obstétricale (Baudelocque)  
     -                      (Saint-Antoine)  
 Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)  
 Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)  
     à titre personnel  
 Clinique ophtalmologique (Cochin)  
     -                      ( Hôtel-Dieu)  
 Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)  
 Clinique stomatologique (Salpêtrière)  
 Clinique urologique (Cochin)  
     -                      (Necker)

MM.  
 DUBOST (Ch.)  
 MATHEY (J.)  
 GAUDART-d'ALLAINES  
 HUGUIER (J.)  
 LEPAGE (F.)  
 MERGER (R.)  
 VARANGOT (J.)  
 DAVID (M.)  
 LEBEAU (J.)  
 BREGEAT (P.)  
 OFFRET (G.)  
 AUBRY (M.)  
 CERNEA (P.)  
 ABOULKER (P.)  
 COUVELAIRE (R.)

#### C. - PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie  
 Anatomie pathologique  
 Bactériologie  
 Bactériologie  
 Biochimie médicale  
 Chirurgie  
 Hématologie  
 Hygiène  
 Médecine légale  
 Médecine générale  
 Maladies infectieuses  
 Neuro-psychiatrie  
 Pédiatrie  
 Physique médicale

MM.  
 GILLOT (Cl.)  
 GOUYGOU (Ch.)  
 CHRISTOL (D.)  
 LE MINOR (L.)  
 CARTIER (P.)  
 GONNARD (P.)  
 NORDMANN (J.)  
 CERBONNET (G.)  
 BESSIS (M.)  
 BLISKI-PASQUIER G.  
 BLANCHER (G.)  
 CORRE-HURST MmeL;  
 CECCAL (P.)  
 HADENGUE (A.)  
 FOURNIER (E.)  
 AUSSANNAIRE (M.)  
 DUPONT (V.)  
 TARDIEU (G.)  
 ROSSIER (A.)  
 COURSAGET (J.)  
 GRÉMY (F.)  
 PELLERIN (P.)

( C. Professeurs sans Chaire)

Physiologie

Stomatologie

Pharmacologie

MM.

DURAND (J.)

GIRARD (Fr.)

HUGELIN (A.)

CHAPUT (Mme A.)

SCHMITT (H.)

D. - PROFESSEURS DETACHES  
DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Pathologie chirurgicale

RUDLER (J.) Pr. s. Ch  
Pr. s. Ch.

E. - PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie

MORICARD (R.)

Statistique médicale et épidémiologie

SCHWARTZ (D.)

Néphrologie

MAXWELL (M.)

---

Secrétaire général de la Faculté

M. LENA (J.)

Conseiller administratif

Melle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en chef de la bibliothèque

Conservateur du Musée d'Histoire de  
la Médecine

M. Le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs

Mme FORGET (F.)

Melles DUMAITRE (P.) LAURENT (H.)

LE NOIR (G.)

Bibliothécaires

Mmes CONTET (J.)

Melles DUROZOY (M.F.) RPBERGE (D)

LE QUANG LINH (G.) REUGE (M.)



Il est de constatation quotidienne dans tout laboratoire de bactériologie clinique que la très grande majorité des souches bactériennes isolées actuellement ne se comportent pas, à l'égard des antibiotiques, conformément à ce que le spectre d'activité théorique de chacun de ces produits permettrait de supposer.

Ceci est la conséquence de l'évolution des différentes espèces bactériennes, ou du moins d'un grand nombre d'entre elles, vers la résistance aux antibiotiques, au fur et à mesure de l'emploi de ces derniers. Certaines bactéries manifestent un tel pouvoir d'adaptation qu'elles ont acquis aujourd'hui une place prédominante en pathologie infectieuse, place qu'elles n'avaient pas autrefois. A côté des infections graves à Staphylocoques, toujours fréquentes et de traitement parfois difficile, les infections à bacilles gram négatifs deviennent aujourd'hui préoccupantes par leur nombre et leur gravité. De nombreuses publications s'en font l'écho.

Notre propos est de verser à ce dossier l'étude de 3.538 souches bactériennes (982 Staphylocoques et 2.556 Bacilles gram négatifs) isolées au cours des trois dernières années dans les Laboratoires Centraux de Bactériologie de deux Hôpitaux parisiens : celui de l'Hôpital Claude BERNARD (Professeur CHRISTOL) et celui de l'Hôpital BEAUJON (Professeur Agrégé DUVAL).

Nous avons tenté, par ailleurs, à ce propos, de résumer les connaissances actuellement acquises sur ce phénomène de la résistance bactérienne aux antibiotiques.

Après avoir décrit l'évolution de la sensibilité des espèces, nous rapporterons nos propres résultats. Puis, nous étudierons les différents mécanismes, biochimiques et génétiques, permettant d'expliquer le phénomène.

Enfin, nous envisagerons quelques aspects cliniques particuliers et les conséquences pratiques qui en découlent.



- I -

# DEFINITIONS

-----



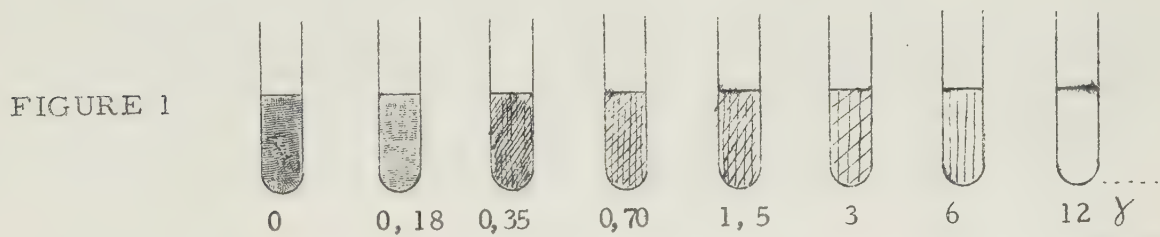
## DEFINITIONS

-----

Définir la notion de résistance bactérienne aux antibiotiques suppose avoir défini au préalable une valeur caractéristique du comportement d'une souche vis-à-vis d'un antibiotique donné : la concentration minima inhibitrice.

La concentration minima inhibitrice (CMI) est la plus faible concentration d'antibiotique capable d'inhiber toute culture visible de la souche étudiée.

L'expérience très simple suivante illustre cette définition :  
Figure : - I -



une série d'une dizaine de tubes à hémolyse est préparée dans lesquels on répartit une même quantité de bouillon nutritif que l'on vient d'ensemencer avec la souche étudiée ; on distribue ensuite dans chaque tube, sauf dans le premier qui servira de témoin, des quantités croissantes de l'antibiotique testé, réalisant une gamme de concentrations en progression géométrique de raison 2 .

Les tubes sont placés à l'étuve à 37° pendant 24 heures, après quoi, on les observe microscopiquement.

Dans un certain nombre de tubes, la culture s'est développée, un trouble nettement visible en est la traduction. A partir d'une certaine concentration, il n'y a plus de culture visible. Le premier tube dans lequel il n'y a plus de culture visible indique la concentration minima inhibitrice, encore appelée taux inhibiteur ou taux de sensibilité de la souche étudiée.

D'autres méthodes permettent de mesurer cette CMI : - méthode de dilution de gélose :

Figure : - 2

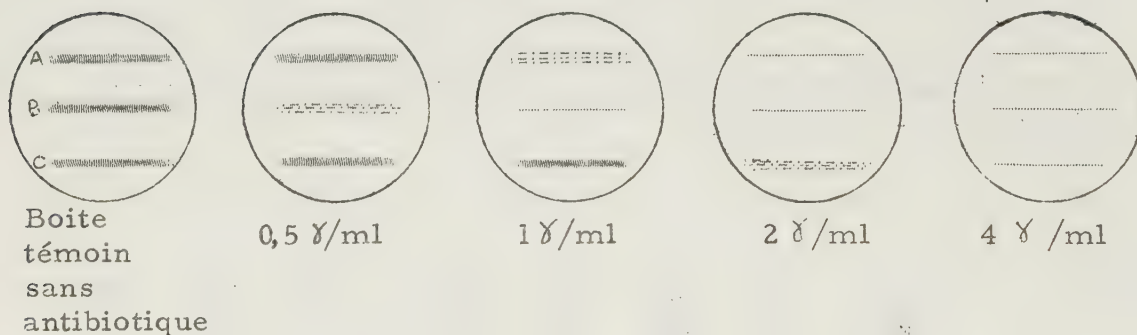


FIGURE 2

l'antibiotique est incorporé dans de la gélose coulée en boîtes de Pétri, réalisant comme précédemment une gamme de concentrations croissantes.

La souche estensemencée en une strie à la surface de chaque boîte.

- méthode de diffusion en gélose : la méthode des disques permet elle aussi la mesure de la CMI d'une souche bactérienne, à condition d'avoir au préalable étalonné le système disque-milieu de culture, avec un certain nombre de souches de CMI connues = un graphique (courbe de concordance) permet alors de déduire la CMI de la souche étudiée du diamètre de la zone d'inhibition observée.

Plusieurs définitions de la résistance des souches bactériennes aux antibiotiques peuvent alors être données :

- Deux sont de pur pratique de laboratoire et n'ont pas de valeur clinique :

- Une souche bactérienne est résistante lorsqu'elle supporte une concentration d'antibiotique notablement plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des souches de la même espèce (définition proposée par l'O. M. S.).

- On peut dire aussi qu'une souche bactérienne est devenue plus résistante si sa concentration minima inhibitrice a augmenté brusquement, sans qu'obligatoirement elle soit devenue très élevée, suffisamment élevée pour soustraire la souche à tout traitement.

- Une définition pratique en vue de l'application clinique est beaucoup plus difficile à établir car elle suppose une interprétation du chiffre brut donné par l'expérimentation, la CMI.

En effet, déclarer une souche "sensible" ou "résistante", cela revient à dire que tel antibiotique guérira le malade alors que tel autre ne le guérira pas. Or bien que l'on ait toutes raisons de penser que le mécanisme d'action des antibiotiques est identique in vitro et in vivo, de nombreux facteurs, autres que la CMI, interviennent dans le résultat clinique :

Ce sont avant tout, des données pharmacologiques : taux d'antibiotique dans les organes et les humeurs, posologie dont dépend ce taux, siège anatomique des lésions, voie d'administration du médicament, son absorption, tous facteurs qui conditionnent le taux réel de l'antibiotique au contact de la bactérie, au niveau du foyer infectieux ; mais aussi des facteurs propres à l'état de la bactérie au niveau de ce foyer (état anatomique et physiologique) lequel conditionne sa plus ou moins grande sensibilité aux antibiotiques.

Donc manifestement, étiqueter une souche sensible ou résistante est une interprétation.

L'idéal, pour établir cette interprétation, serait de pouvoir comparer la CMI de la souche à la concentration de l'antibiotique au niveau du foyer infectieux. Faute de pouvoir connaître ce taux avec précision, on se réfère aux données pharmacologiques connues pour chaque antibiotique et, avant tout, aux concentrations sériques moyennes obtenues avec des traitements à doses usuelles.

Il faut cependant tenir compte du fait que, dans certains cas, il est possible d'obtenir des concentrations supérieures, dans le sang si la posologie peut être augmentée, dans certains tissus ou organes (selles-urines), ou encore par un traitement local parfois.

C'est en tenant compte de ces remarques, que l'on peut donner les définitions suivantes de trois catégories de souches :

- une souche est dite "résistante" quand la concentration d'antibiotique qu'elle est capable de supporter est notablement plus élevée que la concentration qu'il est possible d'obtenir in vivo, quel que soit le traitement (OMS).
- à l'opposé, une souche dont la CMI est nettement inférieure aux concentrations humorales obtenues avec un traitement à doses usuelles sera très certainement cliniquement sensible (et pourra être atteinte par un traitement à doses usuelles).
- entre les deux catégories, il existe des souches que l'on qualifie "d'intermédiaires" qui ne répondront pas à un traitement général à doses habituelles mais qui pourront peut-être être atteintes par un traitement par voie générale à hautes doses s'il est possible, ou par un traitement administré par voie locale, ou encore si l'infection siège en des organes où l'antibiotique peut être physiologiquement concentré (organes d'excrétion).

La difficulté est de définir exactement les "concentrations critiques" qui vont permettre de faire le partage entre ces trois catégories de souches.

On le fait en fonction de données pharmacologiques (répartition des antibiotiques dans l'organisme) et cliniques, mais, en fait, ces données sont encore subjectives et mal codifiées.

---

- II -

EVOLUTION.  
DES ESPECES BACTERIENNES  
VERS LA RESISTANCE

=====

## EVOLUTION DES ESPECES BACTERIENNES VERS LA RESISTANCE

=====

L'adaptation des bactéries aux agents antimicrobiens n'est pas une notion récente : ce phénomène est connu depuis le tout début de la bactériologie. Un article inspiré par PASTEUR lui-même y fait allusion dans le premier numéro des Annales de l'Institut Pasteur ; KOSSIAKOFF y signale la modification du comportement de souches bactériennes vis-à-vis de l'acide borique.

EHRLICH, au début de ce siècle, observant le développement de la résistance des Trypanosomes aux dérivés du Triphénylméthane, redoute qu'il en soit de même un jour pour les bactéries.

Il semble bien que ces observations des anciens auteurs aient été oubliées lorsque, au cours de la deuxième guerre mondiale, fut utilisée pour la première fois la Pénicilline. Aussi, ne fut-il pas accordé grande attention aux très rares souches de Staphylocoques producteurs de Pénicillinase que FLEMING lui-même et d'autres auteurs observèrent avant même l'introduction de la Pénicilline en thérapeutique. On était loin d'imaginer que l'usage de plus en plus répandu et parfois inconsideré que l'on allait faire des antibiotiques aboutirait à une diminution rapide de leur efficacité.

C'est peu-à-peu que l'on en prit conscience et tout d'abord à propos du Staphylocoque.

### I) LE STAPHYLOCOQUE :

Le Staphylocoque est certainement la bactérie douée du plus extraordinaire pouvoir d'adaptation vis-à-vis des antibiotiques. C'est ainsi que les infections Staphylococciques constituent à nouveau aujourd'hui l'un des chapitres les plus préoccupants de la pathologie infectieuse après avoir été pourtant les plus spectaculaires succès de la Pénicilline.

L'introduction successive en thérapeutique des divers antibiotiques fut suivie des mêmes constatations que nous allons résumer :

### - Pénicilline G :

Pendant les deux premières années d'utilisation de la Pénicilline, l'isolement de souches résistantes resta une éventualité rare. L'usage de l'antibiotique était alors encore peu répandu. Mais, dès que celui-ci s'est généralisé, on a vu se multiplier les souches résistantes.

Les chiffres suivants, recueillis dans un hôpital londonien, illustrent bien ce phénomène :

- en 1946, 14 p 100 des souches de Staphylocoque isolées sont résistantes à la Pénicilline.
- puis leur fréquence s'accroît graduellement :
  - en 1947 : 38 p 100
  - en 1948 : 59 p 100

Des faits analogues furent observés partout, et dès 1950, la majorité des infections Staphylococciques hospitalières étaient dues à des Staphylocoques résistants.

On remarqua d'ailleurs que ces souches appartenaient dans chaque cas à un même lysotype (groupe 3), ce qui fit penser qu'elles avaient été sélectionnées par l'usage intensif de la Pénicilline puis répandues par contagion de malade à malade.

L'introduction ultérieure des autres antibiotiques fut suivie pour chacun d'eux d'une évolution comparable avec une intensité variable mais très parallèle à l'importance de l'utilisation de la drogue considérée.

### - Streptomycine :

L'introduction de la Streptomycine fut ainsi suivie de l'isolement de nombreuses souches hospitalières résistantes. Puisque ces souches hospitalières étaient déjà très souvent résistantes à la Pénicilline, on vit ainsi apparaître des souches résistantes à la fois à la Pénicilline et à la Streptomycine.

### - Chloramphénicol :

Le Chloramphénicol a dans l'ensemble été utilisé de façon plus modérée en raison de sa toxicité possible pour la moëlle osseuse. Cependant, avant de connaître ce risque, on usa assez largement de cet antibiotique dans certains hôpitaux, notamment pour traiter les infections à Staphylocoques déjà résistants à la Pénicilline et à la Streptomycine ; dans ces

hôpitaux, les souches résistantes devinrent fréquentes, et l'on observa des souches résistantes aux trois antibiotiques. A l'opposé dans les hôpitaux où le Chloramphénicol fut peu utilisé, le nombre de souches résistantes fut moins élevé.

#### - Tétracyclines :

Les tétracyclines ont été très largement utilisées, car leur absence de toxicité le permet. Par ailleurs, on avait espéré que l'évolution vers la résistance serait plus lente pour cet antibiotique parce qu'in vitro le passage à la résistance s'obtient plus difficilement que pour les antibiotiques précédents. En fait, il n'en fut rien et le pourcentage de souches hospitalières résistantes s'est rapidement élevé.

Les souches étant, pour beaucoup, déjà résistantes à la Pénicilline, voire à la Pénicilline et à la Streptomycine, on isole alors des souches "PT" ou "P. S. T."

#### - Erythromycine :

Lorsque cet antibiotique fut introduit en thérapeutique, il a été en général utilisé avec plus de réserve, en raison des expériences antérieures.

La progression des souches résistantes a été plus lente que pour les antibiotiques précédents, mais en fait les Staphylocoques peuvent acquérir très vite la résistance à l'Erythromycine.

#### - Novobiocine :

Il en est de même pour la Novobiocine. Les souches résistantes à cet antibiotique ne sont pas très nombreuses mais ceci est à mettre en parallèle avec le fait que cet antibiotique est peu utilisé.

#### - Pénicillines semi-synthétiques et Céphalosporines :

La mise au point des Pénicillines semi-synthétiques résistantes à la Pénicillinase du Staphylocoque (Méthicilline, Oxacilline), puis des dérivés de la Céphalosporine C doués de la même propriété (céphalotine, céphaloridine) devait, semble-t-il, résoudre le problème de la résistance du Staphylocoque.

En effet, jusqu'à l'utilisation de ces nouvelles Pénicillines (1959), l'unique mécanisme de résistance à la Pénicilline des Staphylocoques isolés en clinique était la production de Pénicillinase, enzyme qui hydrolyse,

dégrade la Pénicilline. On avait certes isolé au laboratoire des souches douées d'un autre mécanisme de résistance, et capables de croître en présence de l'antibiotique non modifié, mais de telles souches, identifiées comme des mutants à croissance défectueuse, n'avaient jamais été isolées en clinique. On était donc bien en droit d'espérer que la découverte de Pénicillines non hydrolysées par la Pénicillinase du Staphylocoque allait apporter une solution définitive à ce problème de la résistance de ce germe aux Pénicillines. Il n'en est malheureusement rien.

Dès 1960, JEVONS, en Angleterre, signale le premier avoir isolé, sur 5000 souches étudiées, 3 souches méthicillino-résistantes. Puis d'autres publications lui font écho : ROBINSON (1961) Mary BARBER (1961) , KNOX et SMITH (1961) ; en France, dès Février 1961, CHABBERT et BAUDENS observent eux aussi de telles souches, peu de temps après la généralisation de l'emploi de la Méthicilline dans les hôpitaux.

La fréquence réelle de ces souches est diversement appréciée selon les auteurs ; elle paraît variable d'ailleurs selon le pays. Elle est élevée en France : dès 1962, CHABBERT et BAUDENS la situaient à 17 p 100 des souches étudiées dans leur laboratoire, toutes, il est vrai, isolées des Staphylococcies graves ; les mêmes auteurs, en 1966, donnent le chiffre de 35 p 100. En Angleterre et surtout au U.S.A., cette fréquence paraît beaucoup plus faible :

- CHAIN 1962 : 1 p 5000
- JEVONS 1963 : en isole 102 souches parmi  
27.479 étudiées.

- KLEIN et FINLAND : en observent quelques souches seulement dans une étude au U.S.A. et pourtant, récemment, en 1967, TURNER et COX, en Angleterre, avancent le chiffre de 17 p 100.

Il est possible que cette différence d'appréciation soit en rapport avec le caractère très particulier de cette résistance.

En effet, dans la majorité des cas, ces bactéries Méthicillino-résistantes sont des bactéries défectueuses et dans une population bactérienne faite d'une telle souche, tous les individus bactériens ne sont pas capables d'exprimer également leur résistance ; tout dépend des conditions de culture qui leur sont offertes. Sur des milieux usuels, de tonicité normale, la Méthicilline ou l'Oxacilline inhibent en fait la croissance de la plus grande fraction de la population et une bactérie sur 1000 environ parvient à croître en présence d'une concentration élevée de l'antibiotique.

Par contre, comme l'a montré Mary BARBER en 1964, la presque totalité des bactéries de la population est capable d'exprimer sa résistance en milieu hypertonique, contenant 5 p 100 de chlorure de sodium.

Cette hétérogénéité de la population bactérienne dans l'expression de la résistance a fait désigner ces souches sous le nom de "souches résistantes hétérogènes" ou "souches hétérogènes".

La résistance de ces souches est croisée entre Méthicilline-Oxacilline et Céphalosporines. Elle est croisée aussi, bien entendu, avec la Pénicilline G ; d'ailleurs ces souches sont constamment productrices de Pénicillinase.

L'hétérogénéité dans l'expression de la résistance de ces souches aux Céphalosporines sur milieux normaux, non hypertoniques, est plus faible qu'avec la Méthicilline, en ce sens que la fraction de la population capable de croître en présence de l'antibiotique est encore plus faible (1 bactérie sur 10.000 ou 100.000), mais cette proportion augmente considérablement sur milieu hypertonique.

La particularité du comportement de ces souches en culture implique donc pour les dépister la pratique d'un test spécial de dépistage effectué sur milieu hypersalé. Ce dépistage est, en effet, d'un intérêt clinique primordial car cette résistance, in vitro, bien que particulière, correspond à une résistance clinique réelle.

Tout ceci n'était pas à priori évident. En effet, puisque ces souches résistantes hétérogènes n'expriment parfois qu'avec difficulté leur résistance in vitro, on pouvait se demander quelle serait à leur égard, l'efficacité thérapeutique in vivo de la Méthicilline, de l'Oxacilline et des Céphalosporines. Ces antibiotiques ne conservent-ils pas sur elles leur efficacité ?

Une étude comparée des effets thérapeutiques de la Méthicilline et des Céphalosporines a été faite notamment par CHABBERT et coll., chez des sujets présentant des septicémies graves à Staphylocoque contractées en milieu hospitalier à la suite d'interventions chirurgicales ou de cathétérismes veineux.

Ces malades ont été traités par des doses élevées : 10 à 20 grs. par jour de Méthicilline ou 6 à 12 grs. de Céphalotine par voie veineuse continue. Le nombre élevé des échecs (70 à 80 p 100) mon-

tre que les souches résistantes hétérogènes sont cliniquement résistantes aussi bien aux Pénicillines du type Méthicilline-Oxacilline qu'aux Céphalosporines.

Ce type de résistance doit donc être dépisté au Laboratoire.

Il est intéressant par ailleurs, de noter que ces souches hétérogènes sont des souches constamment polyrésistantes, résistant à plusieurs autres antibiotiques. Il semble d'autre part que la sélection de ces souches soit accompagnée de la sélection d'un lysotype particulier : elles appartiennent en effet en règle au lysotype III.

A côté de ces souches résistantes hétérogènes, on connaît depuis peu l'existence de souches résistantes homogènes, sélectionnées à partir des précédentes. Ces souches ont un niveau de résistance beaucoup plus élevée ; elles ne sont pas favorisées par les milieux hypersalés et elles se révèlent beaucoup plus résistantes à l'Oxacilline (1024 mcg/ml) qu'à la Céphaloridine (32 mcg/ml) (CHABBERT).

#### - Autres antibiotiques :

##### - Groupe des Macrolides et antibiotiques apparentés :

Le nombre de souches résistantes à la Spiramycine, Kitasamycine, Oléandomycine, Lincomycine est moins élevé qu'à l'Erythromycine : la résistance n'est pas obligatoirement croisée dans ce groupe.

Le nombre de souches résistantes à la Pristinamycine est pratiquement nul, mais cet antibiotique - du groupe des Synergistines - est constitué de deux composés, les facteurs AM II et SB I, agissant en synergie. Le composé SB I est apparenté aux macrolides. Il en résulte que lorsqu'une souche est résistante aux Macrolides, elle l'est aussi à ce composé ; l'action de la Pristinamycine se réduit alors à l'effet du seul composé AM II.

##### - Groupe des Aminosides :

La Kanamycine était au cours de ces dernières années un antistaphylococcique majeur. L'évolution vers la résistance à cet antibiotique a lieu cependant : on isole actuellement un certain nombre de souches résistantes et, sur la plupart des autres souches, la Kanamycine a perdu l'effet hautement bactéricide qu'elle possédait ; des mutants résistants sont isolés avec une grande fréquence après contact avec l'antibiotique.

La Gentamycine a pris maintenant le relai de la Kanamycine pour le traitement des Staphylococcies graves mais l'on a déjà observé quelques mutants résistants, en clinique.

La Vancomycine reste une médication antistaphylococcique majeure, à laquelle pratiquement toutes souches sont encore sensibles. Ceci est très probablement dû au fait que la toxicité de la Vancomycine en limite l'emploi aux seuls cas particulièrement sévères sur lesquels les autres thérapeutiques s'avèrent inefficaces.

Telle a été l'évolution du comportement du staphylocoque vis-à-vis des antibiotiques depuis l'avènement de ces drogues. On peut dire que depuis plus de vingt ans d'antibiothérapie, l'histoire du traitement des infections staphylococciques est faite de rebondissements successifs. Chaque antistaphylococcique nouveau a porté plus ou moins l'espoir d'une solution thérapeutique durable sinon définitive. Mais à peine le traitement est-il codifié et l'antibiotique utilisé que l'émergence et la diffusion de souches résistantes viennent reposer le problème.

Cette évolution du Staphylocoque vers la résistance n'est toutefois pas un phénomène uniforme. Divers facteurs interviennent dans l'apparition des souches résistantes. Pour une part, le mécanisme et le type même de la résistance ; nous reviendrons sur ce point. Mais deux facteurs méritent avant tout d'être soulignés : l'usage intensif des antibiotiques, facteur de sélection, et d'autre part la densité du groupe humain considéré dont dépendent les possibilités plus ou moins grandes de contagion, donc de propagation des souches résistantes.

C'est donc dans les hôpitaux que le problème est le plus aigu, variable d'ailleurs d'un hôpital à l'autre, voire d'un service à un autre.

CHABBERT en 1966 donnait les chiffres suivants correspondant aux souches étudiées dans son laboratoire de l'Institut Pasteur à Paris, toutes d'origine hospitalière :

Pourcentage de souches résistantes

|                           |           |
|---------------------------|-----------|
| - Pénicilline G           | 94 %      |
| - Méthicilline-Oxacilline | 35 %      |
| - Streptomycine           | 60 %      |
| - Tétracycline            | 60 %      |
| - Chloramphénicol         | 25 - 30 % |
| - Erythromycine           | 45 %      |
| - Autres Macrolides       | 15 %      |
| - Pristinamycine          | 0 %       |

La situation est heureusement moins dramatique dans d'autres populations :

Dans les populations rurales où l'usage des antibiotiques est limité, où les possibilités de contagion sont moindres en raison de la dispersion des individus, il y a encore peu de souches résistantes.

Chez les malades de ville, non hospitalisés, la situation est intermédiaire.

Les chiffres suivants donnant les pourcentages de souches productrices de Pénicillinase dans trois échantillons de population correspondant à ces trois milieux sont de ce point de vue assez éloquents :

- milieu rural : 5 p 100
- milieu urbain : 50 p 100
- milieu hospitalier : 80 p 100 au moins.

Ceci a pour conséquence que les Staphylococcies contractées à l'hôpital risquent d'être beaucoup plus graves et difficiles à traiter. Un nombre important d'échecs thérapeutiques est observé avec les souches multi-résistantes : 20 p 100 en moyenne des Septicémies dues à des souches multi-résistantes, résistantes hétérogènes à la Méthicilline, ne guérissent pas (CHABBERT 1965).

C'est un des aspects aigus de l'hospitalisme dont on se préoccupe beaucoup à juste titre, actuellement.

## II) LES BACILLES GRAM NEGATIFS :

Un certain nombre de bacilles gram négatifs ont manifesté vis-à-vis des antibiotiques un pouvoir d'adaptation comparable à celui du Staphylocoque ; ils posent actuellement un problème du même ordre. Ce sont les Entérobactéries, le Bacille Pyocyane (Pseudomonas aeruginosa), les Moraxelles et Achromobacter.

Il est incontestable que depuis quelques années, nous voyons se multiplier le nombre des infections graves dues à ces germes dont la plupart ne sont que des hôtes normaux du tube digestif de l'homme ou même des saprophytes présents dans l'air, l'eau, le sol. La place de ces germes en pathologie était autrefois considérée comme insignifiante et les infections graves dont ils étaient parfois responsables étaient publiées comme des

raretés : c'est ainsi que TURPIN rapportait en 1949 un cas de Septicémie à bacille Pyocyane, que MARTIN et SUREAU en 1950 étonnaient par la publication de deux cas de méningites à *Moraxella lwoffii*.

Actuellement, de très nombreuses publications, concordent pour affirmer le rôle de plus en plus grand pris en pathologie par ces bactéries autrefois considérées comme dénuées de pouvoir pathogène.

Le bacille Pyocyane est devenu l'agent de complications infectieuses très fréquentes et souvent graves, très redoutées dans tous les services de Chirurgie et de Réanimation.

Les infections à *Moraxella* et *Achromobacter*, sans être encore très fréquentes, ne sont plus exceptionnelles : notamment dans les service de neurochirurgie. Ce groupe de bactéries est encore assez mal connu, sa classification mal codifiée, précisément en raison du peu d'intérêt médical qu'ils présentaient dans le passé. Il est utile de les étudier maintenant car l'on est amené à isoler parfois des bactéries autrefois très exceptionnelles, tel cet *Alcaligènes dénitrificans* dont il a été observé en 1966-1967 dans les hôpitaux parisiens une véritable "épidémie" d'origine iatrogène, totalisant une cinquantaine de cas de septicémies et bactériémies (nous en avons observé personnellement à l'Hôpital Claude BERNARD, 13 cas).

Mais les bactéries intestinales elles-mêmes constituant de la flore normale du tube digestif sont de plus en plus fréquemment responsables d'infections sévères. C'est ainsi par exemple qu'en 1959 FINLAND signale le nombre croissant de Septicémies et de méningites dues à des Entérobactéries ; plus récemment en 1966, le même auteur attire l'attention sur le pouvoir pathogène des Entérobactéries du groupe *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* : "les organismes de la tribu des *Klebsiellae* - (*Klebsiella-Enterobacter* et *Serratia*) - ont été très rarement reconnus responsables d'infections humaines avant la chimiothérapie moderne. Depuis, par contre, ils ont pris une importance croissante comme cause d'infections graves chez les malades hospitalisés. Au cours des huit dernières années, le nombre de malades atteints de septicémies dues à ces bactéries à presque doublé à l'Hôpital de Boston, alors que le nombre des admissions restait pratiquement inchangé". ROGERS, dès 1959, signalait lui aussi une augmentation notable des infections mortelles dues à des germes intestinaux.

En 1962, BASTIN, parlant des infections à *Proteus*, *Aerobacter* et *Serratia*, les qualifie de maladies bactériennes d'actualité.

Ces *Serratia* constituent sans doute un exemple particulièrement frappant : Ce "*Bacillus prodigiosus*" autrefois rigoureusement non pathogène étonne toujours, non plus par le beau pigment rouge qu'il produit parfois, mais par la fréquence des infections qu'il provoque maintenant et que de nombreuses publications relatent.

En 1966, RENOUX et DESPAUX consacrent un article dans la Presse Médicale à l'importance pratique de certaines Entérobactéries en pathologie humaine.

La même année, DUVAL, GAUDIN et LE BOUAR, parlant de "Danger actuel des Bacilles Gram négatifs multirésistants" rapportent l'étude de 140 souches toutes isolées d'hémocultures et de liquides céphalo-rachidiens en trois ans. Ces bactéries (Entérobactérie autre que *Salmonelles* - *Pyocyanique* - *Moraxella* et *Achromobacter*) représentent dans cette étude 28 p 100 des souches bactériennes isolées d'Hémocultures pendant la même période. L'importance relative des *Klebsiella*-*Entérobacter* et des *Serratia* est soulignée. Cette publication, comme beaucoup d'autres (Vic-Dupont, Vic-Dupont et Monsallier), insiste sur le caractère iatrogène d'un grand nombre de ces infections à bactéries gram négatives.

En effet, les raisons de cette émergence récente des infections graves à bacilles gram négatifs sont certainement multiples et complexes. L'état des malades intervient certainement ; beaucoup surviennent chez des malades déjà atteints d'une maladie grave ou venant de subir une intervention chirurgicale sévère, malades des services de "réanimation", malades âgés.

D'autre part, nos techniques d'exploration et de traitements ont une grande part de responsabilité : traitements par les rayons X, médicaments antimitotiques, stéroïdes et surtout explorations instrumentales, sondes cathéters veineux, perfusions qui constituent autant de portes d'entrée pour ces bactéries.

Mais à côté de ces différents facteurs, il est hors de doute que l'usage intensif des antibiotiques, facteur de sélection des souches résistantes, joue un rôle très important dans cette évolution.

Plusieurs travaux montrent clairement que la proportion de souches résistantes isolées a augmenté depuis l'introduction des antibiotiques. Au sein de chaque espèce se sélectionnent les souches les plus résistantes ; c'est ainsi par exemple, que la sensibilité du *Pyocyanique* a évolué au point

qu'il est devenu actuellement l'un des germes les plus résistants ; parmi les Colibacilles, groupe resté relativement sensible, on a vu apparaître des souches résistantes à de nombreux antibiotiques. Par ailleurs, dans l'ensemble du groupe, on voit émerger les espèces les plus résistantes : Pyocyanique, Proteus, Klebsiella-Enterobacter-Serratia.

Il faut ajouter à cela que depuis une dizaine d'années, on a vu apparaître de façon explosive des souches de bacilles gram négatifs d'emblée polyrésistantes, c'est-à-dire ayant subitement la résistance à plusieurs antibiotiques. Ce phénomène découvert au Japon à l'occasion d'épidémies de dysenteries bacillaires, est dû à la transmission de la résistance de bactéries, résistantes à bactéries sensibles, par "contagion", à la manière d'une maladie infectieuse. Nous étudierons plus loin le mécanisme de cette résistance infectieuse. Contentons-nous de souligner dès maintenant son importance pratique.

Il est en pratique difficile de donner un état précis de la sensibilité actuelle de ces bacilles gram négatifs, la situation variant d'un pays à l'autre.

Globalement, cette résistance est certainement élevée ainsi que le montrent par exemple, les deux relevés suivants :

- ROGERS et coll., 1965, sur 123 souches étudiées d'Hémocultures (41 Colibacilles, 26 Klebsiella-Enterobacter - 24 Protéus - 12 Pseudomonas - 20 "autres") trouvent les pourcentages suivants de souches résistantes :

|                   |   |          |
|-------------------|---|----------|
| - Sulfamides      | : | 74 p 100 |
| - Tétracycline    | : | 45 p 100 |
| - Streptomycine   | : | 51 p 100 |
| - Chloramphénicol | : | 35 p 100 |
| - Colistine       | : | 32 p 100 |
| - Kanamycine      | : | 23 p 100 |

- DUVAL et coll., 1966 - sur 135 souches isolées aussi d'hémocultures (51 E. Coli. - 35 Klebsiella et entérobacter - 18 Serratia - 18 Proteus et Providencia - 8 Pyocyaniques - 5 Moraxella et Achromobacter) donnent les chiffres suivants :

Pourcentage de résistants :

|                               |   |          |                                 |
|-------------------------------|---|----------|---------------------------------|
| - Ampicilline-Céphalosporines | : | 73 p 100 |                                 |
| - Streptomycine               | : | 64 p 100 |                                 |
| - Kanamycine                  | : | 38 p 100 |                                 |
| - Chloramphénicol             | : | 59 p 100 |                                 |
| - Tétracycline                | : | 87 p 100 |                                 |
| - Colistine                   | : | 26 p 100 | =(Proteus Providencia Serratia) |

A l'intérieur de cet ensemble de bacilles gram négatifs, la situation est inégale d'un groupe à l'autre. Bien qu'il soit impossible de donner pour chaque genre bactérien une fiche de sensibilité précise, on peut cependant faire les quelques constatations générales suivantes :

1) Entérobactéries :Escherichia Coli

Les colibacilles constituent un groupe de résistance moyenne : ils comportent un nombre de souches résistantes nettement plus faible que les autres groupes d'Entérobactéries (Salmonelles et Shigelles mises à part).

Les deux publications citées plus haut donnent pour les Colibacilles, les pourcentages de souches résistantes suivantes :

|          |                 |   |          |
|----------|-----------------|---|----------|
| - ROGERS | Sulfamides      | : | 71 p 100 |
|          | Tétracyclines   | : | 20 p 100 |
|          | Streptomycine   | : | 27 p 100 |
|          | Chloramphénicol | : | 5 p 100  |
|          | Colistine       | : | 0 p 100  |
|          | Kanamycine      | : | 2 p 100  |

|         |                 |   |          |
|---------|-----------------|---|----------|
| - DUVAL | Ampicilline     | : | 54 p 100 |
|         | Streptomycine   | : | 37 p 100 |
|         | Kanamycine      | : | 17 p 100 |
|         | Chloramphénicol | : | 37 p 100 |
|         | Tétracycline    | : | 82 p 100 |
|         | Colistine       | : | 2 p 100  |

Les chiffres, on le voit, sont différents mais ils concordent dans leur comparaison avec les groupes suivants, que tous les auteurs trouvent nettement plus résistants.

### - Groupe Klebsiella-Entérobacter-Serratia :

Comme nous l'avons déjà dit, ce groupe voit son importance en pathologie grandir progressivement. Les bactéries de ce groupe sont fréquemment polyrésistantes, et dans l'ensemble cette résistance croit des Klebsiella aux Enterobacter et aux Serratia ; ces dernières étant souvent très résistantes.

On peut pour résumer la situation de ce groupe, rapporter les conclusions du travail de FINLAND (1966) portant sur 306 souches, (comportant, il est vrai, une majorité de Klebsiella et seulement 46 Entérobacter et 3 Serratia).

L'Ampicilline, les Céphalosporines - et bien entendu la Pénicilline G - ont peu ou pas d'activité sur les germes de ce groupe. Un grand nombre de souches produisent une  $\beta$  lactamase. La Céphalotine montre une activité modérée contre les souches de Klebsiella pneumoniae, mais pratiquement aucune contre les souches d'Entérobacter et Serratia.

La Gentamycine est active contre pratiquement toutes les souches.

Parmi les antibiotiques d'un usage plus courant, la Kanamycine reste le plus actif, bien que 20 p 100 environ des souches soient résistantes à des fortes concentrations.

Polymyxine et Colistine sont légèrement moins actives que la Kanamycine.

Streptomycine, Chloramphénicol, Tétracyclines, bien que encore actives contre quelques souches, ont peu d'activité sur la majorité d'entre elles.

Les Serratia constituent les bactéries les plus résistantes du groupe elles sont constamment polyrésistantes et il est à noter qu'elles résistent pratiquement toujours à la Colistine. Seule, la Gentamycine et l'Acide Nalidixique semblent pour l'instant régulièrement actifs.

### - Groupe Proteus-Providencia :

Ce groupe est caractérisé par une résistance constante aux Polymyxines (Polymyxine B, Colistine) et aux Tétracyclines. Quelques exceptions à cette règle ont été signalées pour les Tétracyclines.

Par ailleurs, ce groupe est hétérogène et l'on peut opposer le *Proteus mirabilis* aux autres espèces car il est le moins résistant.

*Proteus-mirabilis* comporte en effet deux groupes différents quant à leur sensibilité aux Pénicillines et Céphalosporines :

- certaines souches produisent une  $\beta$  lactamase et sont résistantes non seulement à la Pénicilline G mais aussi à l'Ampicilline. Sur ces souches les Céphalosporines peuvent être un peu actives mais à des taux élevés.
- les souches de l'autre groupe ne produisent pas de  $\beta$  lactamase et sont sensibles à 1,5 - 1,6 mcg/ml d'Ampicilline, 4 mcg/ml de Céphalosporine et même 5-20 unités/ml de Pénicilline G;

Les autres variétés de *Proteus* et les *Providencia* sont hautement résistants aux Pénicillines.

L'action des Oligosaccharides sur l'ensemble du groupe est variable et ne peut être précisée que par l'antibiogramme. La gentamycine est en règle active, à l'exception de certaines souches de *Providencia*.

Chloramphénicol, Tétracyclines sont très irrégulièrement actifs.

#### - Les Salmonelles et les Shigelles :

sont les deux groupes d'Entérobactéries restés les plus sensibles aux antibiotiques.

On isole pourtant parmi eux actuellement des souches résistantes et même polyrésistantes.

C'est en effet avec les Shigelles que fut découvert au Japon, comme nous l'avons rappelé ci-dessus, le phénomène de résistance infectieuse.

Ce phénomène que l'on sait aujourd'hui être de portée très générale n'épargne pas les Salmonelles et nous avons actuellement plusieurs exemples en France d'épidémies de Salmonelloses à germes résistants :

- à Paris depuis 1963, notamment à l'Hôpital TROUSSEAU (Prof. TOURNIER), nombreux cas d'entérites infantiles à *S. oranienburg* résistant à Ampicilline, Streptomycine, Kanamycine, Tétracycline, Colistine, Sulfamides.
- à Lyon en 1963-1964, épidémie à *S. derby* résistante elle aussi à tous les antibiotiques ci-dessus, et différant seulement par un niveau de résistance moindre au Chloramphénicol.

- à Paris, épidémies d'entérites à *S. panama* résistante à Ampicilline, Kanamycine, Tétracyclines.

A côté de ces infections intestinales à *Salmonella* de sérotypes divers, il a été isolé tout d'abord à St-Etienne (COURTIEU), à Tours (ARNAUD), mais depuis ailleurs, des souches de *S. paratyphi* B possédant divers caractères de résistance, notamment parfois au Chloramphénicol.

Enfin, il a été isolé récemment à l'Hôpital Claude BERNARD une souche de *S. typhi* résistante au Chloramphénicol.

## 2) Pseudomonas :

Le bacille Pyocynique est devenu l'une des espèces bactériennes les plus résistantes. Très peu de souches sont actuellement sensibles à la Streptomycine, à la Kanamycine, au Chloramphénicol et aux Tétracyclines.

Seules en pratique sont régulièrement actives sur lui : les Polymyxines dont la Colistine, et la Gentamycine, mais avec des concentrations minima inhibitrices assez élevées, et un effet bactéricide modéré.

L'acide nalidixique est sans effet.

*Pseudomonas aeruginosa* produit une pénicillinase qui le rend insensible à l'Ampicilline et il résiste aussi aux Céphalosporines.

## 3) Moraxella et Achromobacter :

Parmi les *Moraxella*, il y a lieu d'opposer les *Moraxella* du groupe I (*M. lacunata* et *M. duplex*), bactéries sérophiles, de culture difficile, sensibles aux antibiotiques y compris la Pénicilline G, dont le domaine pathologique n'évolue pas et les *Moraxella* du groupe II (*M. Iwoffi* et *M. glucidolytica*), espèces ubiquitaires, de culture facile, dont le comportement rejoint celui des Entérobactéries, des *Pseudomonas* et des *Achromobacter*. Certains auteurs d'ailleurs les classent dans ce dernier groupe.

Les *Moraxella* du groupe II et les *Achromobacter* ont une sensibilité variable selon les souches. Ils sont en tout cas, producteurs de pénicillinase.

*Moraxella glucidolytica* est résistante au Chloramphénicol mais peut être partiellement sensible à l'Erythromycine et à la Novobiocine. Ceci a d'ailleurs peu d'intérêt thérapeutique mais suggère que cette espèce a pro-

blement une position taxonomique assez à part (CHABBERT).

Ce groupe de bactéries étant d'ailleurs hétérogène, il n'est pas surprenant que les antibiotypes observés puissent être très différents. Nous verrons que l'*Alcaligènes denitrificans* que nous avons observé dans les hôpitaux parisiens en 1967 avait un antibiogramme très particulier, notamment par son caractère de résistance à la Gentamycine alors que cet antibiotique commençait seulement à être utilisé à cette date.

### III) LES AUTRES BACTERIES :

Les modifications de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques n'a toutefois pas été aussi défavorable pour tous les groupes bactériens. Certains, doués d'une capacité d'adaptation beaucoup plus limitée, restent sensibles ou assez sensibles.

#### 1) Streptocoques :

Parmi les streptocoques, le streptocoque du groupe A est resté très sensible à la majorité des antibiotiques, et surtout à la pénicilline.

Trois remarques cependant doivent être faites :

- ce germe est peu sensible aux oligosaccharides, mais ce n'est pas un phénomène nouveau.
- par contre, on observe depuis quelques années, un nombre croissant de souches résistantes aux Tétracyclines. Les premières ont été isolées par LOWBURY en 1952 dans le service des brûlés de l'Hôpital de BIRMINGHAM où l'Auréomycine était utilisée très largement. En quelques années, le nombre de souches résistantes isolées dans ce service atteignit des chiffres élevés, 60 % en 1956. L'usage de l'auréomycine fut alors abandonné.

Depuis cette observation, plusieurs publications signalent l'isolement de telles souches résistantes aux Tétracyclines dont les concentrations minima inhibitrices s'échelonnent entre 10 et 100 mcg/ml, le pourcentage de ces souches dans les isolements de routine variant de 10 à 32 p 100.-

Récemment en France, PECHERE et FROTTIER dans une étude portant sur 68 souches de Streptocoque A isolées dans un service de pathologie infectieuse d'un hôpital parisien et provenant en majorité de malades atteints de scarlatine trouvent 11 p 100 de souches hautement résistantes (CMI  $\geq$  12;5 mcg/ml) et un pourcentage à peu près égal de souches de sen-

sibilité intermédiaire, de sorte que 3 souches sur 4 seulement peuvent être considérées sans réserve comme sensibles. Devant une infection à Streptocoque A, la prescription systématique de Tétracycline est à écarter.

- troisième remarque : on a pu isoler en clinique des souches de Streptocoque A résistantes aux sulfamides. Ceci fut observé, en particulier, en 1943 dans des collectivités militaires où l'on pratiquait une prophylaxie de masse des infections streptococciques par la Sulfadiazine. Après une nette diminution de ces infections pendant un an environ, on assista à une recrudescence de ces infections et des souches résistantes furent isolées, ce qui conduisit à abandonner ce type de prophylaxie.

Cependant, en dehors de cet exemple, les souches de streptocoque A résistantes aux sulfamides sont actuellement très peu nombreuses.

Le Streptocoque du groupe D (Entérocoque) est au contraire une bactérie résistante à beaucoup d'antibiotiques. La Pénicilline est inefficace à doses usuelles. Par contre, l'association Pénicilline-Streptomycine à fortes doses peut avoir un effet synergique. Dans certaines infections graves, on doit recourir à la Ristocétine ou à la Vancomycine.

Les autres Streptocoques, notamment les Streptocoques responsables des maladies d'Osler ont une sensibilité variable, intermédiaire entre celles des deux précédents, que seuls peuvent préciser les tests bactériologiques.

## 2) le Pneumocoque :

Le pneumocoque ne semble pas évoluer de façon notable : il reste très sensible.

Il faut toutefois signaler quelques publications faisant état de souches résistantes aux tétracyclines. En 1962, EVANS et HAUSMAN en Australie isolent une telle souche d'un liquide céphalo-rachidien dont la concentration minima inhibitrice est de 11 mcg/ml. En 1963, RICHARDS et RYCROFT, en Angleterre, isolent à leur tour des souches résistantes de l'expectoration de quelques malades ; de même en 1964, aux USA, SCHAEGLER, CHOPPIN et ZABRISKIE, isolent une telle souche d'un cas de pneumonie : cliniquement, la Tétracycline n'avait aucun effet alors que son remplacement par la Pénicilline amena la guérison.

Cependant, malgré ces quelques faits, les souches de pneumocoque résistant aux Tétracyclines restent rares.

On peut noter aussi qu'avant la Pénicilline, on avait isolé quelques souches résistantes aux sulfamides.

### 3) Le Méningocoque :

Le Méningocoque lui non plus n'a guère évolué ; il reste un germe très sensible pour lequel il faut cependant signaler la possibilité de résistance aux sulfamides et ceci est fort important puisque les sulfamides restent toujours très employés dans la prophylaxie et le traitement des méningococcies.

Les premières souches résistantes aux sulfamides ont été observées en 1963, en Californie, au cours d'une épidémie qui a sévi dans une collectivité militaire. La concentration minima inhibitrice de ces souches était de 25 mcg/pour 100 ml de Sulfadiazine. D'autres constatations analogues ont été faites à nouveau dans des collectivités militaires avec des pourcentages de souches résistantes variant de 10 à 90 p 100. En 1963-1964, dans un hôpital civil de Los Angelès, le nombre de souches résistantes atteint 28 p 100 (CMI  $\geq$  10 mcg pour 100 ml).

La plupart des souches résistantes appartiennent au groupe B, en nombre plus faible au groupe C, quelques unes au groupe A.

Les sulfamides ne constituent donc plus la médication prophylactique idéale des méningococcies.

### 4) Le Gonocoque :

Les sulfamides ont constitué le premier traitement de la gonococcie mais assez rapidement des échecs cliniques furent observés dont le nombre a vite augmenté. Finalement 80 p 100 des souches devinrent résistantes aux sulfamides.

La Pénicilline, assez peu utilisée en France pour le traitement de la gonococcie, l'a été largement à l'étranger. Pendant assez longtemps, on n'observa pas grande modification de la sensibilité des souches mais il existe actuellement dans les pays où la Pénicilline est beaucoup utilisée une lente évolution du germe vers une diminution de sa sensibilité à cet antibiotique dont témoigne une augmentation des concentrations minima inhibitrices des souches, mais à des valeurs qui restent encore faibles.

Par contre, une résistance réelle existe pour la Streptomycine : elle concerne 10 à 20 p 100 des souches.

Il faut noter encore une baisse de la sensibilité du germe aux Tétracyclines, du moins aux USA. Pour les autres antibiotiques, la situation ne semble pas évoluer.

#### 5) Listéria Monocytogènes :

Son comportement semble se rapprocher de celui de l'Entérocoque. Certes, la majorité des souches sont sensibles à la plupart des antibiotiques. Mais les études bactéricides montrent que leur effet est en général purement bactériostatique, laissant aux concentrations humorales usuelles une moyenne de 10 p 100 de survivants. Souvent seule l'association Pénicilline-Streptomycine à fortes doses permet d'obtenir un effet bactéricide meilleur.

#### 6) Les Hémophiles :

Les Hémophiles sont modérément sensibles à la Pénicilline G.

Ampicilline, Oligosaccharides, Chloramphénicol, Tétracyclines, Erythromycine restent habituellement efficaces.

#### 7) Les Brucelles :

Le traitement radical des brucelloses est loin d'être encore idéal : les rechutes, les manifestations viscérales tardives sont relativement fréquentes.

Toutefois, il ne s'agit pas ici uniquement d'une question de sensibilité du germe aux antibiotiques, mais surtout de pénétration de l'antibiotique au niveau des foyers où les bactéries se trouvent intracellulaires.

Les antibiotiques classiques du traitement des Brucelloses sont les Tétracyclines, auxquelles on associe volontiers la Streptomycine, qui manifeste avec elles une action synergique.

Des travaux récents tendent à prouver la valeur de l'Ampicilline (Pillet).

#### 8) les Bactéries Anaérobies :

Melle GUILLERMET et A. L. COURTIEU ont consacré récemment un important travail à l'étude de la sensibilité des bactéries anaérobies aux antibiotiques. Leurs conclusions sont les suivantes :

- les anaérobies Sporulées (*Clostridium* - *Welchia perfringens*) sont sensibles aux Pénicillines, au Chloramphénicol, à la Ristocétine, à la Staphylomycine, à l'Erythromycine et à la Spiramycine. Ils sont résistants à la Streptomycine, à la Kanamycine et à la Novobiocine.

La situation est plus complexe pour les Anaérobies de la flore de Veillon. Les oligosaccharides dont l'action, on le sait, est inhibée en milieu réduit, sont en règle sans effet. Par ailleurs :

Les Micrococcaceae sont sensibles aux Pénicillines, aux Macrolides et aux Streptogramines, irrégulièrement sensibles aux Tétracyclines, au Chloramphénicol, à la Ristocétine et à la Novobiocine.

- Les Veillonella sont sensibles à L'Ampicilline, au Chloramphénicol, irrégulièrement sensibles aux autres antibiotiques.

- Les Bactériaceae (Bacilles gram positifs non sporulés = *Catenabacterium*, *Eubacterium*, *Ramibacterium*) sont sensibles au Chloramphénicol, aux Macrolides et aux Streptogramines, irrégulièrement sensibles aux autres antibiotiques.

Les Ristella sont sensibles au Chloramphénicol, aux Macrolides et aux Streptogramines, mais résistants aux Pénicillines et à la Colistine.

Les Actinomycétales anaérobies (*Actinobacterium*, *Bifidobacterium*, *Corynebacterium*) sont sensibles aux Pénicillines, au Chloramphénicol, aux Tétracyclines, à la Ristocétine, aux Macrolides et aux Streptogramines, irrégulièrement sensibles aux Oligosaccharides et à la Novobiocine.

Les Sphaérophorus sont sensibles au Chloramphénicol, aux Tétracyclines, irrégulièrement sensibles aux autres antibiotiques, la plupart résistant à la Colistine mais Sph. Fusiformis est sensible à cet antibiotique.

Comme on le voit, la sensibilité des bactéries anaérobies est assez inégale. Il est donc absolument nécessaire de pratiquer l'antibiogramme de chaque souche isolée en clinique.

Les Ristella constituent en particulier un groupe de bactéries relativement résistantes parmi les anaérobies et ceci est probablement à mettre en parallèle avec le fait que les Ristella sont actuellement les anaérobies les plus fréquemment isolés et parfois d'infections graves (PREVOT, DUVAL et coll., VIC-DUPONT et coll.).

9) Quant au Bacille Tuberculeux, il est, comme le Staphylocoque, doué d'un grand pouvoir d'adaptation et capable de développer très facilement une résistance aux différents antibiotiques antibacillaires.

Telle est l'évolution générale des espèces bactériennes depuis vingt ans d'antibiothérapie.

Loin d'avoir obtenu l'éradication des maladies infectieuses, nous avons assisté à un changement évident de leur aspect clinique et de leur étiologie.

Tandis que les infections à germes sensibles, peu adaptables, ont diminué manifestement (infections à Pneumocoque, à Steptocoque A notamment), on assiste actuellement à une recrudescence des infections graves à Staphylocoques résistants, à Entérocoques et à l'apparition d'une pathologie nouvelle où les bacilles gram négatifs multi-résistants : (Pyocyanique, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Proteus, Moraxella et Achromobacter), prennent une place de plus en plus grande.

=====

- III -

ETUDE DE 3538 SOUCHES BACTERIENNES  
ISOLEES DANS DEUX HOPITAUX PARISIENS

=====



Tableau 1

## DISQUES DE L'INSTITUT PASTEUR

Charge de disques - Concentrations et diamètres critiques.

| Antibiotiques           | Charge du disque<br>(U ou mcg)                                                                                                                      | Diamètres critiques (en mm) | Concentrations critiques<br>(U ou mcg) |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------|
| Penicilline G           | 2                                                                                                                                                   | 24_6                        | 0,25_8                                 |
| Methicilline            | 10                                                                                                                                                  | 22_18                       | 4_8                                    |
| Oxicilline              | 5                                                                                                                                                   | 21_14                       | 2_8                                    |
| Ampicilline             | 10                                                                                                                                                  | 17_10                       | 2_8                                    |
| Cephalotine             | 20                                                                                                                                                  | 25_15                       | 2_16                                   |
| Cephalexidine           | 20                                                                                                                                                  | 25_15                       | 2_16                                   |
| Streptomycine           | 50                                                                                                                                                  | 18_12                       | 8_32                                   |
| Kanamycine              | 30                                                                                                                                                  | 20_12                       | 4_32                                   |
| Neomycine               | 30                                                                                                                                                  | 19_11                       | 4_32                                   |
| Framycétine             | 30                                                                                                                                                  | 19_11                       | 4_32                                   |
| Paromomycine            | 30                                                                                                                                                  | 19_11                       | 4_32                                   |
| Gentamycine             | 30                                                                                                                                                  | 19_11                       | 4_32                                   |
| Tetracycline            | 50                                                                                                                                                  | 22_15                       | 2_16                                   |
| Aureomycine             | 50                                                                                                                                                  | 22_15                       | 2_16                                   |
| Terramycine             | 50                                                                                                                                                  | 22_15                       | 2_16                                   |
| Demethyl_               | 50                                                                                                                                                  | 22_15                       | 2_16                                   |
| Chlortetracycline       |                                                                                                                                                     |                             |                                        |
| Chloramphenicol         | 30                                                                                                                                                  | 20_9                        | 8_32                                   |
| Thiophenicol            | 30                                                                                                                                                  | 20_9                        | 8_32                                   |
| Erythromycine           | 15                                                                                                                                                  | 23_18                       | 1_4                                    |
| Spiramycine             | 100                                                                                                                                                 | 22_16                       | 2_8                                    |
| Oleandomycine           | 15                                                                                                                                                  | 19_14                       | 1_4                                    |
| Kitasamycine            | 15                                                                                                                                                  | 19_14                       | 1_4                                    |
| Lincomycine             | 15                                                                                                                                                  | 19_14                       | 1_4                                    |
| Virgimycine             | 15                                                                                                                                                  | 22_13                       | 1_8                                    |
| Pristinamycine          | 15                                                                                                                                                  | 22_13                       | 1_8                                    |
| Rifamycine              | 2                                                                                                                                                   | 16_9                        | 1_8                                    |
| Novobiocine             | 10                                                                                                                                                  | 22_15                       | 2_16                                   |
| Fucidine                | 10                                                                                                                                                  | 22_15                       | 2_16                                   |
| Bacitracine             | 10                                                                                                                                                  | 26_18                       | 0,5_8                                  |
| Polymyxine<br>Colistine | Ces antibiotiques polypeptidiques diffusent mal en gélose.<br>Une zone d'inhibition supérieure à 10-15 mm indique en général<br>une souche sensible |                             |                                        |



## ETUDE DE 3538 SOUCHES BACTERIENNES ISOLEES DANS DEUX HOPITAUX PARISIENS

=====

Nous avons limité notre étude aux groupes bactériens "d'actualité", c'est-à-dire aux Staphylocoques et aux Bacilles gram négatifs = Entérobactéries, Pseudomonas, Moraxelles et Achromobacter.

Nous avons ainsi réuni un total de 3538 souches bactériennes qui représentent, pour les germes bactériens considérés l'ensemble des souches isolées au cours des trois dernières années (quatre années pour les Staphylocoques) au Laboratoire Central de l'Hôpital Claude BERNARD et pendant les six derniers mois au Laboratoire Central de Microbiologie de l'Hôpital BEAUJON. Ne sont évidemment comptées qu'une fois les souches identiques isolées de façon répétée chez un même malade.

Ces 3538 souches se répartissent en :

|                          |       |
|--------------------------|-------|
| - Staphylocoques         | 982   |
| - Bacilles gram négatifs | 2 556 |

L'étude de la sensibilité aux antibiotiques de ces souches a été réalisée par la méthode de diffusion en gélose (méthode des disques). Les disques utilisés sont ceux de l'Institut PASTEUR de Paris - le milieu de culture, la gélose Trypticase Soja des Laboratoires BD-MERIEUX.

La lecture des antibiogrammes a été faite selon les normes données par CHABBERT pour les disques utilisés. Les diamètres critiques proposés par cet auteur pour la distinction des trois catégories de souches - sensibles - intermédiaires - résistantes -, sont indiqués dans le tableau (I). Nous n'avons pas inclus dans notre étude les sulfamides car ils n'ont pas été testés de façon régulière.

Envisageons successivement les deux groupes bactériens considérés : Staphylocoques puis Bacilles gram négatifs.

| Origine du<br>prélèvement      | Nombre de souches |
|--------------------------------|-------------------|
| Hemocultures                   | 208               |
| Urines                         | 50                |
| Pus                            | 352               |
| Expectorations                 | 90                |
| P <sup>te</sup> de gorges      | 50                |
| Coprocultures                  | 104               |
| Liquides Pleuraux              | 21                |
| L.C.R.                         | 6                 |
| P <sup>te</sup> Trachéaux      | 18                |
| Catheters                      | 17                |
| P <sup>te</sup> Génitaux       | 7                 |
| Liquides de dialyses           | 1                 |
| P <sup>te</sup> Ganglionnaires | 10                |
| Divers                         | 48                |
| Total                          | 982               |

Tableau 2

répartition des souches de Staphylocoques  
en fonction de l'origine du prélèvement

| Hopital Claude Bernard |     |     |    |                 |      |     |    |                 |     | Hopital Beaujon |    |                 |     |     |      |                 |     |   |     |
|------------------------|-----|-----|----|-----------------|------|-----|----|-----------------|-----|-----------------|----|-----------------|-----|-----|------|-----------------|-----|---|-----|
| 1964                   |     |     |    |                 | 1965 |     |    |                 |     | 1966            |    |                 |     |     | 1967 |                 |     |   |     |
| Nbre de souches        | S   | I   | R  | Nbre de souches | S    | I   | R  | Nbre de souches | S   | I               | R  | Nbre de souches | S   | I   | R    | Nbre de souches | S   | I | R   |
| Penicilline %          | 142 | 10  | 0  | 132             | 144  | 14  | 0  | 130             | 178 | 10              | 0  | 168             | 332 | 33  | 0    | 299             | 24  | 0 | 162 |
|                        | 7   | 0   | 93 |                 | 10   | 0   | 90 |                 | 6   | 0               | 0  | 94              |     | 10  | 0    | 90              | 12  | 0 | 88  |
| Methicilline %         | 142 | 101 | 21 | 20              | 143  | 109 | 21 | 13              | 178 | 77              | 11 | 90              | 332 | 191 | 7    | 134             | 93  | 4 | 88  |
|                        | 71  | 15  | 14 |                 | 75   | 15  | 10 | 10              | 43  | 7               | 7  | 50              |     | 57  | 3    | 40              | 50  | 2 | 48  |
| Oxacilline %           | 142 | 101 | 21 | 20              | 143  | 109 | 21 | 13              | 178 | 77              | 11 | 90              | 332 | 191 | 7    | 134             | 93  | 4 | 88  |
|                        | 71  | 15  | 14 |                 | 75   | 15  | 10 | 10              | 43  | 7               | 7  | 50              |     | 57  | 3    | 40              | 50  | 2 | 48  |
| Cephaloridine %        | 0   |     |    |                 | 22   | 13  | 4  | 5               | 175 | 98              | 30 | 47              | 331 | 214 | 6    | 111             | 102 | 1 | 82  |
|                        |     |     |    |                 | 55   | 20  | 25 | 25              | 56  | 18              | 18 | 26              |     | 64  | 3    | 33              | 55  | 0 | 45  |
| Streptomycine %        | 130 | 56  | 3  | 71              | 144  | 58  | 1  | 85              | 178 | 63              | 5  | 110             | 331 | 142 | 5    | 184             | 89  | 1 | 96  |
|                        | 43  | 3   | 54 |                 | 41   | 0   | 59 |                 | 35  | 3               | 3  | 62              |     | 42  | 2    | 56              | 48  | 0 | 52  |
| Kanamycine %           | 134 | 106 | 2  | 26              | 144  | 127 | 1  | 16              | 178 | 140             | 9  | 29              | 331 | 269 | 11   | 51              | 160 | 1 | 25  |
|                        | 79  | 0   | 21 |                 | 88   | 0   | 12 | 12              | 79  | 5               | 5  | 16              |     | 81  | 4    | 15              | 86  | 0 | 14  |
| Gentamycine %          | 0   |     |    |                 | 0    |     |    |                 | 0   |                 |    |                 | 261 | 255 | 5    | 1               | 185 | 0 | 1   |
|                        |     |     |    |                 |      |     |    |                 |     |                 |    |                 |     | 97  | 3    | 0               | 100 | 0 | 0   |
| Tetracycline %         | 137 | 32  | 7  | 98              | 144  | 42  | 13 | 89              | 178 | 41              | 10 | 127             | 331 | 116 | 1    | 214             | 76  | 0 | 110 |
|                        |     | 23  | 6  | 71              |      | 26  | 10 | 64              |     | 23              | 6  | 71              |     | 35  | 0    | 65              | 40  | 0 | 60  |
| Chloramphenicol %      | 143 | 87  | 9  | 47              | 144  | 104 | 5  | 35              | 178 | 108             | 10 | 60              | 331 | 232 | 0    | 99              | 113 | 1 | 71  |
|                        |     | 62  | 6  | 32              |      | 72  | 4  | 24              |     | 60              | 6  | 34              |     | 70  | 0    | 30              | 62  | 0 | 38  |
| Erythromycine %        | 141 | 71  | 4  | 66              | 144  | 69  | 5  | 70              | 176 | 87              | 2  | 87              | 332 | 182 | 6    | 144             | 109 | 0 | 77  |
|                        |     | 50  | 2  | 48              |      | 48  | 4  | 48              |     | 50              | 0  | 50              |     | 55  | 2    | 43              | 60  | 0 | 40  |
| Spiramycine %          | 122 | 95  | 2  | 25              | 144  | 124 | 1  | 19              | 176 | 153             | 0  | 23              | 331 | 290 | 0    | 41              | 164 | 0 | 22  |
|                        |     | 78  | 0  | 22              |      | 86  | 0  | 14              |     | 81              | 0  | 19              |     | 87  | 0    | 13              | 89  | 0 | 11  |
| Lincomycine %          | 0   |     |    |                 | 0    |     |    |                 | 0   |                 |    |                 | 282 | 256 | 0    | 26              | 163 | 0 | 22  |
|                        |     |     |    |                 |      |     |    |                 |     |                 |    |                 |     | 90  | 0    | 10              | 89  | 0 | 11  |
| Pristinamycine %       | 70  | 70  | 0  | 0               | 46   | 44  | 2  | 0               | 176 | 173             | 1  | 2               | 329 | 323 | 0    | 6               | 184 | 2 | 0   |
|                        |     | 100 | 0  | 0               |      | 99  | 1  | 0               |     | 98              | 1  | 1               |     | 98  | 0    | 2               | 99  | 1 | 0   |
| Rifamycine %           | 70  | 70  | 0  | 0               | 46   | 46  | 0  | 0               | 176 | 176             | 0  | 0               | 329 | 326 | 0    | 3               | 186 | 0 | 0   |
|                        |     | 100 | 0  | 0               |      | 100 | 0  | 0               |     | 100             | 0  | 0               |     | 99  | 0    | 1               | 100 | 0 | 0   |

Tableau 3 : Staphylocoque

|                  | Nbre<br>de<br>souches | S          | I       | R         |
|------------------|-----------------------|------------|---------|-----------|
| Penicilline %    | 982                   | 91<br>9    | 0<br>0  | 891<br>91 |
| Methicilline %   | 980                   | 571<br>58  | 64<br>6 | 345<br>36 |
| Oxacilline %     | 980                   | 571<br>58  | 64<br>6 | 345<br>36 |
| Cephaloridine %  | 713                   | 427<br>60  | 41<br>6 | 245<br>34 |
| Streptomycine %  | 969                   | 408<br>42  | 15<br>1 | 546<br>57 |
| Kanamycine %     | 973                   | 802<br>83  | 24<br>2 | 147<br>15 |
| Gentamycine %    | 447                   | 440<br>99  | 5<br>1  | 2<br>0    |
| Tetracycline %   | 976                   | 307<br>31  | 31<br>3 | 638<br>67 |
| Chlramphenicol % | 980                   | 643<br>66  | 25<br>3 | 312<br>31 |
| Erythromycine %  | 979                   | 518<br>53  | 17<br>2 | 444<br>45 |
| Spiramycine %    | 959                   | 826<br>86  | 3<br>0  | 130<br>14 |
| Lincomycine %    | 467                   | 419<br>90  | 0<br>0  | 48<br>10  |
| Pristinamycine % | 808                   | 794<br>98  | 6<br>1  | 8<br>1    |
| Rifamycine %     | 807                   | 804<br>100 | 0<br>0  | 3<br>0    |

Tableau 4 : Staphylocoque

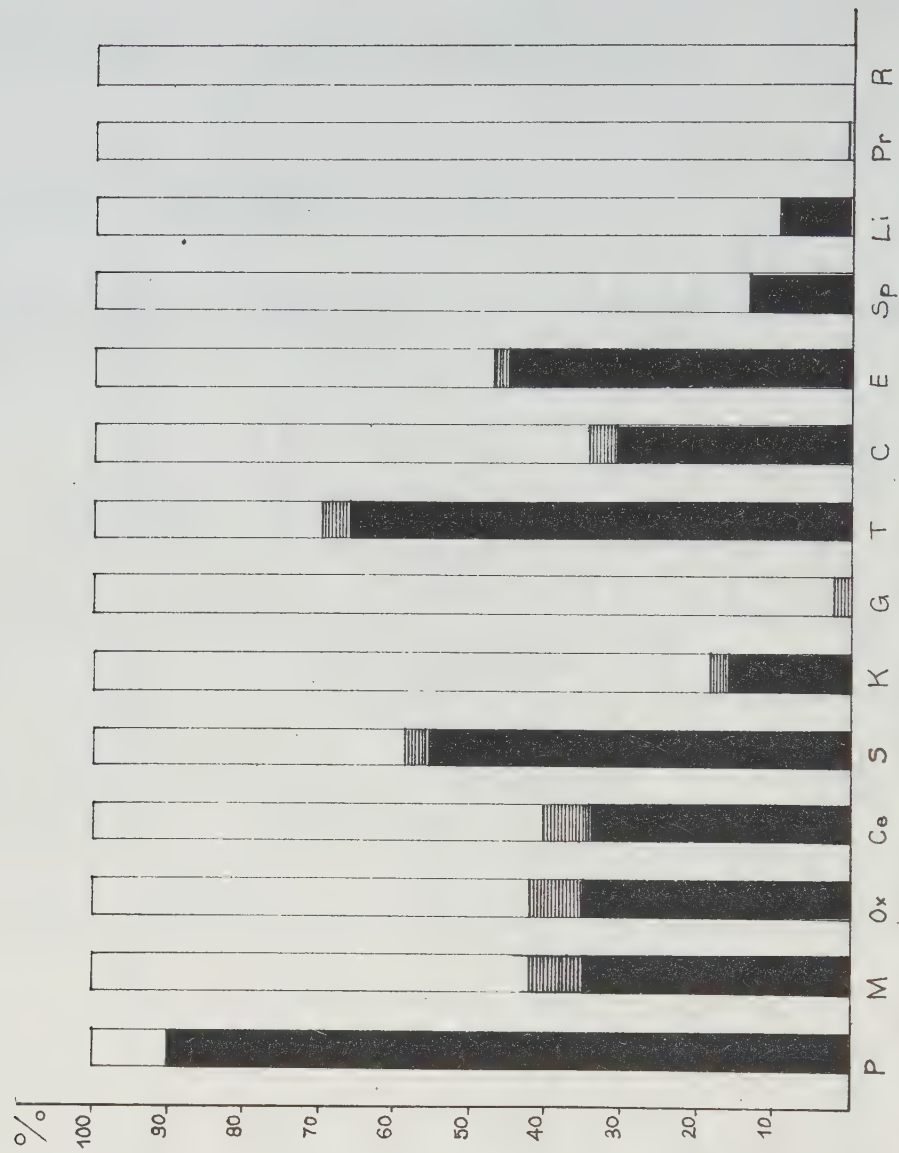


Tableau 5 : Staphylocoque

## I) LE STAPHYLOCOQUE :

### a) Origine des souches :

La répartition des souches en fonction de l'origine des prélèvements est indiquée dans le tableau (2). Le nombre important de souches isolées d'hémocultures, traduisant pour la plupart une authentique septicémie, mérite d'être soulignée.

### b) Sensibilité aux antibiotiques :

Le tableau (3) donne le détail, d'année en année, du nombre de souches résistantes, sensibles, intermédiaires pour les différents antibiotiques, ainsi que les pourcentages correspondants.

Les tableaux (4) et (5) schématisent ces résultats de façon globale.

Nos résultats sont en parfaite concordance avec ceux rapportés par CHABBERT en 1966 et que nous avons rappelés page : 14.

La quasi-totalité des souches hospitalières sont productrices de Pénicilline, 35 à 40 p 100 sont des résistants hétérogènes aux Pénicillines semi-synthétiques du groupe Méthicilline-Oxacilline et aux Céphalosporines, 15 p 100 des souches résistantes à la Kanamycine, mais les souches résistantes à la Gentamycine restent l'exception. Deux cependant ont été isolées dont une est un mutant résistant isolé in vivo chez un malade atteint de septicémie et traité par une association comportant de la Kanamycine. La souche initiale était sensible à la Kanamycine et à la Gentamycine. Le mutant isolé résistant à l'ensemble des oligosaccharides, avait les particularités de culture fréquemment observées pour les mutants résistants à ce groupe d'antibiotiques : culture difficile en microcolonies.

Pristinamycine et Rifamycine restent régulièrement actives.

Nous n'avons pas observé de différences significatives dans le pourcentage de souches résistantes aux différents antibiotiques d'année en année ; la situation s'est peut-être momentanément stabilisée.

## II) BACILLES GRAM NEGATIFS :

### a) Répartition des souches selon les espèces bactériennes :

Les 2556 souches faisant l'objet de notre étude se répartissent comme suit :

|                                      | <u>Nombre de souches</u> | <u>Pourcentage</u> |
|--------------------------------------|--------------------------|--------------------|
| <u>ENTEROBACTERIES</u>               | <u>2233</u>              | <u>82, 5</u>       |
| E. Coli                              | 593                      | 23                 |
| Klebsiella                           | 440                      | 18                 |
| Entérobacter                         | 122                      | 5                  |
| Serratia                             | 85                       | 3                  |
|                                      | 647                      | 26                 |
| Citrobactér                          | 55                       | 2                  |
| Salmonelles                          | 83                       | 3                  |
| Proteus                              | 785                      | 30                 |
| Providencia                          | 70                       | 2, 5               |
|                                      | 855                      | 32,5               |
| <u>AUTRES BACILLES GRAM NEGATIFS</u> | <u>323</u>               | <u>13, 5</u>       |
| Bacille Pyocyanique                  | 271                      | 11                 |
| Moraxelles                           | 31                       | 1, 5               |
| Alcaligenes denitrificans            | 21                       | 1                  |
|                                      | <hr/> 2556               | <hr/> 100          |

Certes les E. Coli représentent près du quart des souches isolées mais d'autres groupes bactériens les précèdent en fréquence :

- groupe Proteus Providencia
- groupe Klebsiella-Enterobacter-Serratia.

Le bacille pyocyanique est lui aussi très souvent rencontré puisqu'il représente à lui seul 11 % des souches isolées.

Le nombre inhabituel de souches d'Alcaligènes denitrificans correspond à une "épidémie" d'infections d'origine iatrogène qui a pu être attribuée à la présence de ce germe sur les bouchons des flacons de solutés injectables.

| Origine du<br>prélèvement | Esch.coli | Proteus | Providencia | Klebsielle | Enterobacter | Serratia | Salmonelle | Citrobacter | Pyocyanique | Moraxelle | Al.Denitrificans | Total |
|---------------------------|-----------|---------|-------------|------------|--------------|----------|------------|-------------|-------------|-----------|------------------|-------|
| Hemocultures              | 54        | 37      | 2           | 42         | 21           | 22       | 64         | 1           | 38          | 8         | 13               | 302   |
| Urines                    | 330       | 531     | 62          | 248        | 58           | 23       | 2          | 44          | 69          | 4         |                  | 1371  |
| Pus                       | 49        | 82      | 2           | 47         | 15           | 9        | 1          | 3           | 61          | 6         | 1                | 276   |
| Expectorations            | 26        | 46      | 1           | 35         | 12           | 10       | 1          |             | 36          | 3         | 1                | 171   |
| P <sup>de</sup> gorges    | 4         |         |             | 7          |              | 1        |            | 2           | 7           |           |                  | 21    |
| Coprocultures             | 33        |         |             | 4          | 1            |          | 12         |             | 2           |           |                  | 52    |
| Liquides Pleuraux         | 4         | 7       |             | 3          | 2            |          |            |             | 9           | 1         |                  | 26    |
| L.C.R                     | 4         | 1       |             |            |              |          |            |             | 4           | 2         |                  | 11    |
| P <sup>de</sup> Trachéaux | 2         | 9       |             | 5          |              | 1        |            | 1           | 7           | 1         |                  | 26    |
| Cateters                  | 5         | 4       |             | 9          | 3            | 10       |            |             | 13          | 3         | 5                | 52    |
| P <sup>de</sup> Génitaux  | 26        | 8       |             | 3          |              |          |            | 1           |             | 1         |                  | 39    |
| Bile                      | 4         | 4       |             | 4          | 3            |          |            | 1           | 2           |           |                  | 18    |
| Liquides de dialyses      | 1         | 1       |             | 1          |              | 3        |            |             | 2           | 2         | 1                | 11    |
| Divers                    | 51        | 55      | 3           | 32         | 7            | 6        | 3          | 2           | 21          |           |                  | 180   |
| Total                     | 593       | 785     | 70          | 440        | 122          | 85       | 83         | 55          | 271         | 31        | 21               | 2556  |

Tableau 6 répartition des souches de bacilles gram-négatifs en fonction de l'origine du prélèvement

b) Répartition des souches en fonction de l'origine du prélèvement :

La répartition des souches en fonction de l'origine du prélèvement est indiquée dans le tableau (6).

Ici encore, il faut remarquer le nombre notable de souches isolées d'Hémocultures et parmi elles la place importante des bactéries du groupe *Klebsiella* - *Enterobacter* - *Serratia* et du *Pyocyanique*. La plupart des septicémies ou bactériémies dues à ces bactéries étaient d'origine iatrogène et ont été isolées dans un service de réanimation.

c) Sensibilité comparée des différents groupes bactériens

Les tableaux (7) à (32) résument les résultats de l'étude antibiotique des souches réparties par groupes bactériens.

- les constatations suivantes s'en dégagent :

-ENTEROBACTERIES :

Parmi les *Entérobactéries* :

- les *Salmonelles* constituent le groupe resté le plus sensible. La majorité de nos souches sont d'ailleurs des *S. Typhi* (65). Nous n'avons pas observé d'épidémies d'infections intestinales dues à des *Salmonelles* résistantes, comme ce fut le cas dans divers hôpitaux parisiens. Nous avons cependant observé quelques cas isolés, dûs à :

- *S. Oranienburg* (A S K C T)

- une fois à *S. Paratyphi B*.

- les *E. Coli* sont restés aussi relativement sensibles.

- le groupe *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* est au contraire un groupe très résistant, surtout les *Serratia*.

Ces dernières sont pratiquement toutes résistantes à la Colistine. Un phénomène curieux est souvent observé avec les *Serratia* sur les antibiogrammes par la méthode des disques : une zone d'inhibition à l'intérieur de laquelle se trouvent de nombreuses colonies, souvent groupées en anneau au contact du disque, réalisant un aspect en cocarde. Ceci est un phénomène très particulier, non élucidé, peut-être de nature enzymatique. Une telle souche se comporte en clinique comme résistante.

|                   | Hopital Claude Bernard |            |          |          |                       |            |          |          |                       |           | Hopital Beaujon |          |                       |            |          |          | TOTAL     |           |           |
|-------------------|------------------------|------------|----------|----------|-----------------------|------------|----------|----------|-----------------------|-----------|-----------------|----------|-----------------------|------------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|
|                   | 1965                   |            |          |          |                       | 1966       |          |          |                       |           | 1967            |          |                       |            |          |          |           |           |           |
|                   | Nbre<br>de<br>souches  | S          | I        | R        | Nbre<br>de<br>souches | S          | I        | R        | Nbre<br>de<br>souches | S         | I               | R        | Nbre<br>de<br>souches | S          | I        | R        |           |           |           |
| Ampicilline %     | 144                    | 68<br>47   | 27<br>19 | 49<br>34 | 125                   | 61<br>49   | 14<br>11 | 50<br>40 | 132                   | 61<br>46  | 10<br>8         | 61<br>46 | 192                   | 159<br>83  | 5<br>2   | 28<br>15 | 56<br>10  | 349<br>59 | 188<br>31 |
| Cephaloridine %   | 16                     | 10<br>62   | 4<br>25  | 2<br>13  | 101                   | 58<br>57   | 19<br>19 | 24<br>24 | 132                   | 83<br>63  | 9<br>7          | 40<br>30 | 192                   | 171<br>88  | 10<br>6  | 11<br>6  | 42<br>10  | 322<br>72 | 77<br>18  |
| Streptomycine %   | 144                    | 93<br>64   | 33<br>23 | 18<br>13 | 125                   | 66<br>53   | 46<br>37 | 13<br>10 | 129                   | 60<br>47  | 45<br>35        | 24<br>18 | 192                   | 120<br>62  | 49<br>26 | 23<br>12 | 173<br>29 | 339<br>60 | 78<br>11  |
| Kanamycine %      | 144                    | 124<br>86  | 4<br>3   | 16<br>11 | 125                   | 102<br>82  | 8<br>6   | 15<br>12 | 131                   | 90<br>69  | 5<br>4          | 36<br>27 | 192                   | 162<br>84  | 9<br>5   | 21<br>11 | 26<br>4   | 478<br>80 | 88<br>16  |
| Gentamycine %     | 0                      |            |          |          | 0                     |            |          |          | 114                   | 112<br>98 | 2<br>2          | 0<br>0   | 192                   | 188<br>96  | 8<br>4   | 1<br>0   | 10<br>3   | 296<br>97 | 1<br>0    |
| Chloramphenicol % | 142                    | 68<br>48   | 9<br>6   | 65<br>46 | 125                   | 56<br>45   | 6<br>5   | 63<br>50 | 127                   | 61<br>48  | 2<br>2          | 64<br>50 | 189                   | 138<br>73  | 8<br>5   | 43<br>22 | 25<br>4   | 323<br>56 | 235<br>40 |
| Tetracycline %    | 142                    | 33<br>27   | 17<br>8  | 92<br>65 | 124                   | 20<br>16   | 17<br>14 | 87<br>70 | 129                   | 32<br>25  | 16<br>12        | 81<br>63 | 192                   | 85<br>44   | 22<br>2  | 85<br>44 | 72<br>12  | 170<br>29 | 345<br>59 |
| Colistine %       | 142                    | 140<br>100 | 1<br>0   | 1<br>0   | 125                   | 123<br>100 | 1<br>0   | 1<br>0   | 132                   | 129<br>98 | 3<br>2          | 0<br>0   | 190                   | 190<br>100 | 0<br>0   | 0<br>0   | 5<br>1    | 582<br>99 | 2<br>2    |
| Ac.Nalidixique %  | 120                    | 117<br>98  | 1<br>1   | 2<br>1   | 125                   | 109<br>91  | 4<br>3   | 12<br>6  | 127                   | 118<br>93 | 1<br>0          | 8<br>7   | 188                   | 184<br>98  | 2<br>1   | 2<br>1   | 8<br>1    | 528<br>93 | 24<br>6   |

Tableau 7 Esch. Coli.

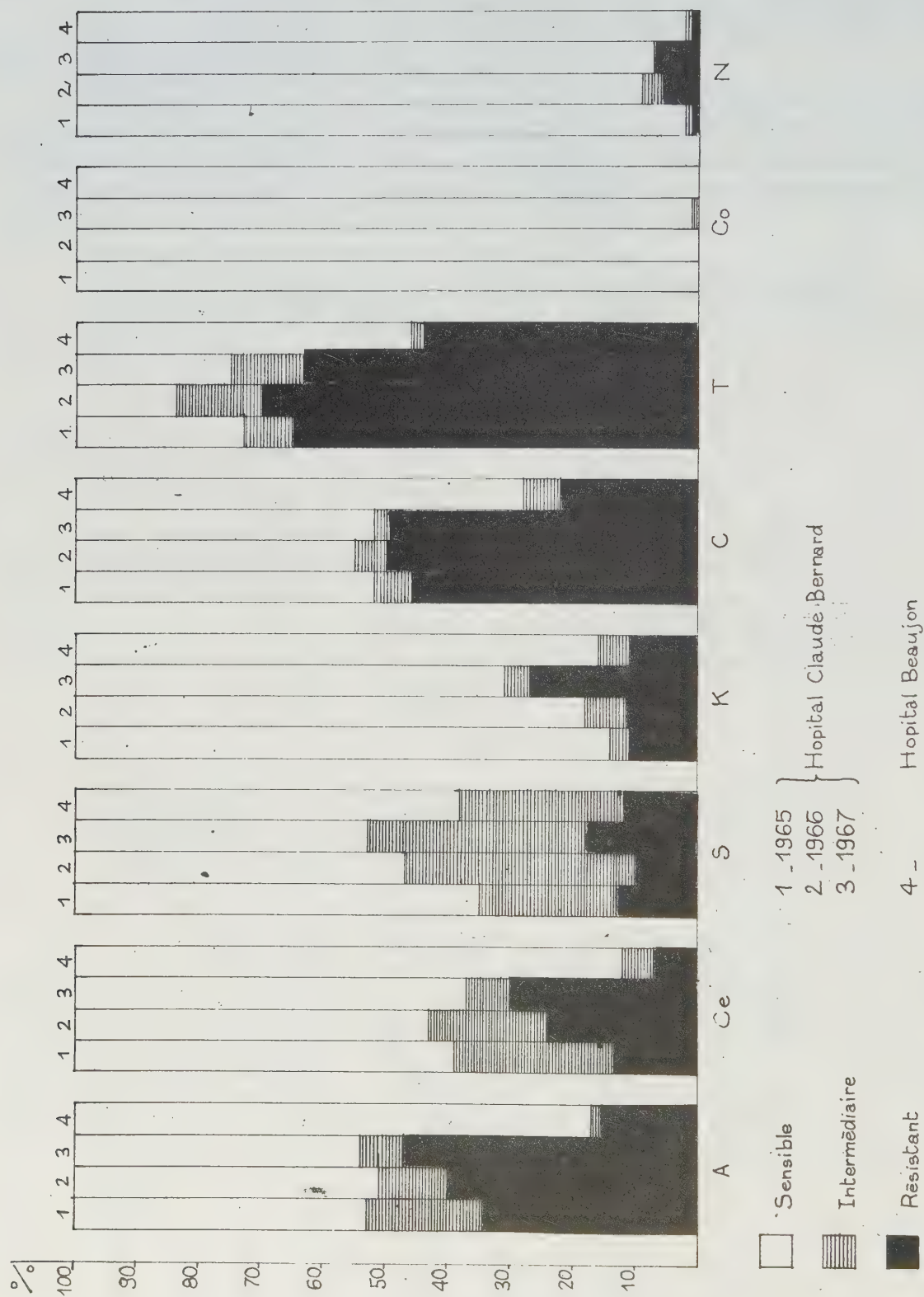


Tableau 8 : *Esch. Coli*

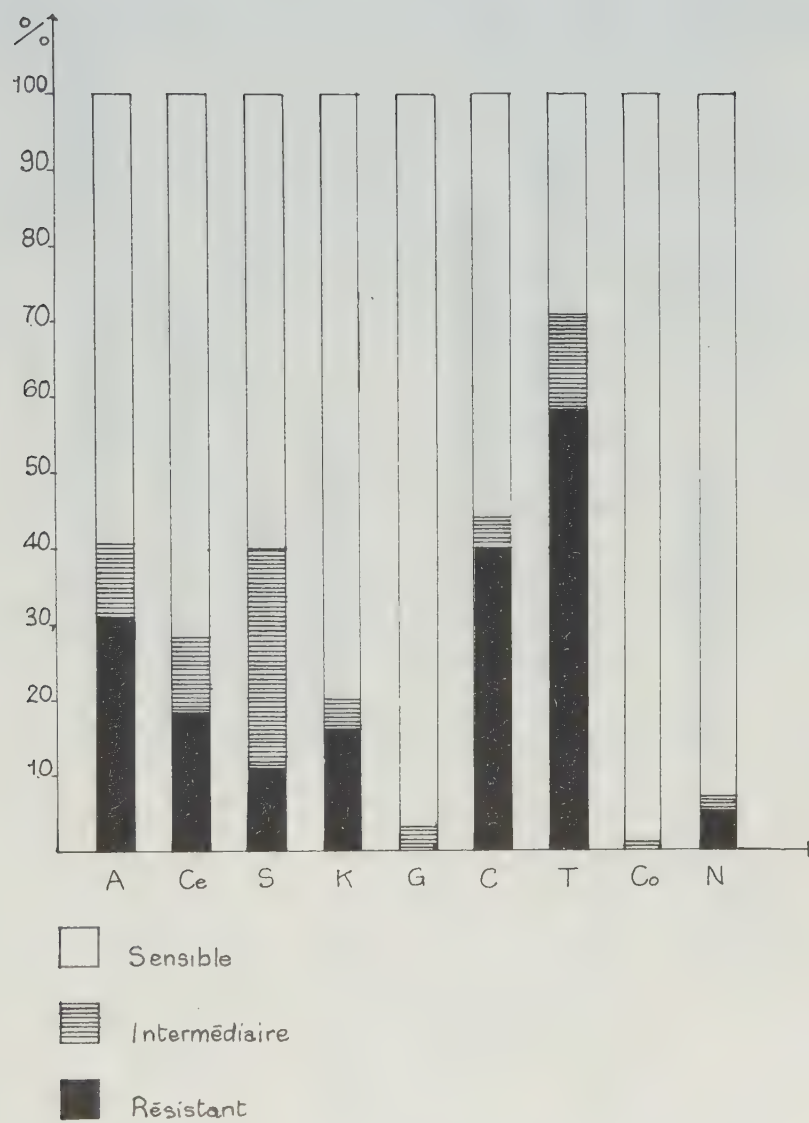


Tableau 9 Esch. Coli

|                   | Hopital Claude Bernard |           |          |          |                       |           |          |           |                       |           | Hopital Beaujon |           |                       |           |          |          |                       |           |           |           | TOTAL |
|-------------------|------------------------|-----------|----------|----------|-----------------------|-----------|----------|-----------|-----------------------|-----------|-----------------|-----------|-----------------------|-----------|----------|----------|-----------------------|-----------|-----------|-----------|-------|
|                   | 1965                   |           |          |          |                       | 1966      |          |           |                       |           | 1967            |           |                       |           |          |          |                       |           |           |           |       |
|                   | Nbre<br>de<br>souches  | S         | I        | R        | Nbre<br>de<br>souches | S         | I        | R         | Nbre<br>de<br>souches | S         | I               | R         | Nbre<br>de<br>souches | S         | I        | R        | Nbre<br>de<br>souches | S         | I         | R         |       |
| Ampicilline %     | 93                     | 6<br>6    | 5<br>5   | 82<br>89 | 122                   | 5<br>4    | 4<br>4   | 113<br>92 | 153                   | 3<br>2    | 4<br>3          | 146<br>95 | 72                    | 6<br>8    | 7<br>10  | 59<br>82 | 440                   | 20<br>4   | 20<br>4   | 400<br>92 |       |
| Cephaloridine %   | 5                      | 2<br>40   | 1<br>20  | 2<br>40  | 99                    | 21<br>22  | 9<br>9   | 69<br>69  | 153                   | 35<br>23  | 13<br>8         | 105<br>69 | 72                    | 52<br>72  | 6<br>9   | 14<br>19 | 329                   | 110<br>33 | 29<br>9   | 190<br>58 |       |
| Streptomycine %   | 93                     | 30<br>32  | 37<br>40 | 26<br>28 | 120                   | 27<br>23  | 52<br>43 | 41<br>34  | 153                   | 32<br>21  | 65<br>42        | 56<br>37  | 72                    | 43<br>60  | 11<br>15 | 18<br>25 | 438                   | 132<br>30 | 165<br>37 | 141<br>33 |       |
| Kanamycine %      | 93                     | 46<br>50  | 0<br>0   | 47<br>50 | 121                   | 50<br>41  | 4<br>3   | 67<br>56  | 153                   | 76<br>50  | 5<br>3          | 72<br>47  | 72                    | 68<br>94  | 0<br>0   | 4<br>6   | 439                   | 240<br>55 | 9<br>2    | 190<br>43 |       |
| Gentamycine %     | 0                      |           |          |          | 0                     |           |          |           | 123                   | 121<br>99 | 0<br>0          | 2<br>1    | 72                    | 72<br>100 | 0<br>0   | 0<br>0   | 195                   | 193<br>99 | 0<br>0    | 2<br>1    |       |
| Chloramphenicol % | 93                     | 16<br>17  | 5<br>5   | 72<br>78 | 121                   | 26<br>21  | 1<br>0   | 94<br>79  | 151                   | 28<br>19  | 3<br>2          | 120<br>79 | 72                    | 42<br>58  | 0<br>0   | 30<br>42 | 437                   | 112<br>26 | 9<br>2    | 316<br>72 |       |
| Tetracycline %    | 93                     | 14<br>15  | 12<br>13 | 67<br>72 | 121                   | 8<br>7    | 15<br>12 | 98<br>81  | 150                   | 31<br>21  | 25<br>17        | 94<br>62  | 72                    | 43<br>60  | 6<br>9   | 23<br>31 | 436                   | 96<br>22  | 58<br>13  | 282<br>65 |       |
| Colistine %       | 93                     | 93<br>100 | 0<br>0   | 0<br>0   | 121                   | 118<br>98 | 2<br>2   | 1<br>0    | 153                   | 146<br>95 | 1<br>0          | 6<br>5    | 72                    | 71<br>99  | 0<br>0   | 1<br>1   | 439                   | 428<br>98 | 3<br>0    | 8<br>2    |       |
| Ac.Nalidixique %  | 84                     | 54<br>64  | 10<br>12 | 20<br>24 | 117                   | 59<br>50  | 8<br>5   | 50<br>45  | 147                   | 77<br>52  | 6<br>4          | 64<br>44  | 71                    | 60<br>85  | 3<br>4   | 8<br>11  | 419                   | 250<br>60 | 27<br>6   | 142<br>34 |       |

Tableau 10 Klebsiella

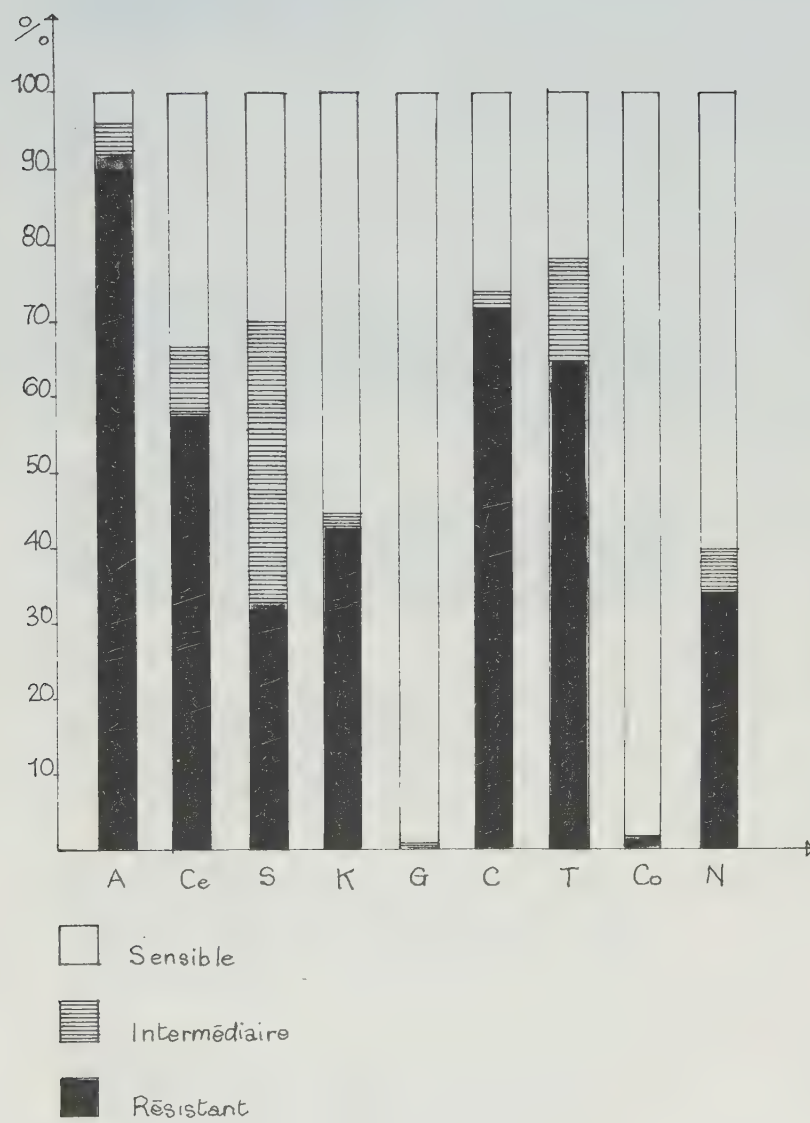


Tableau 11 Klebsiella

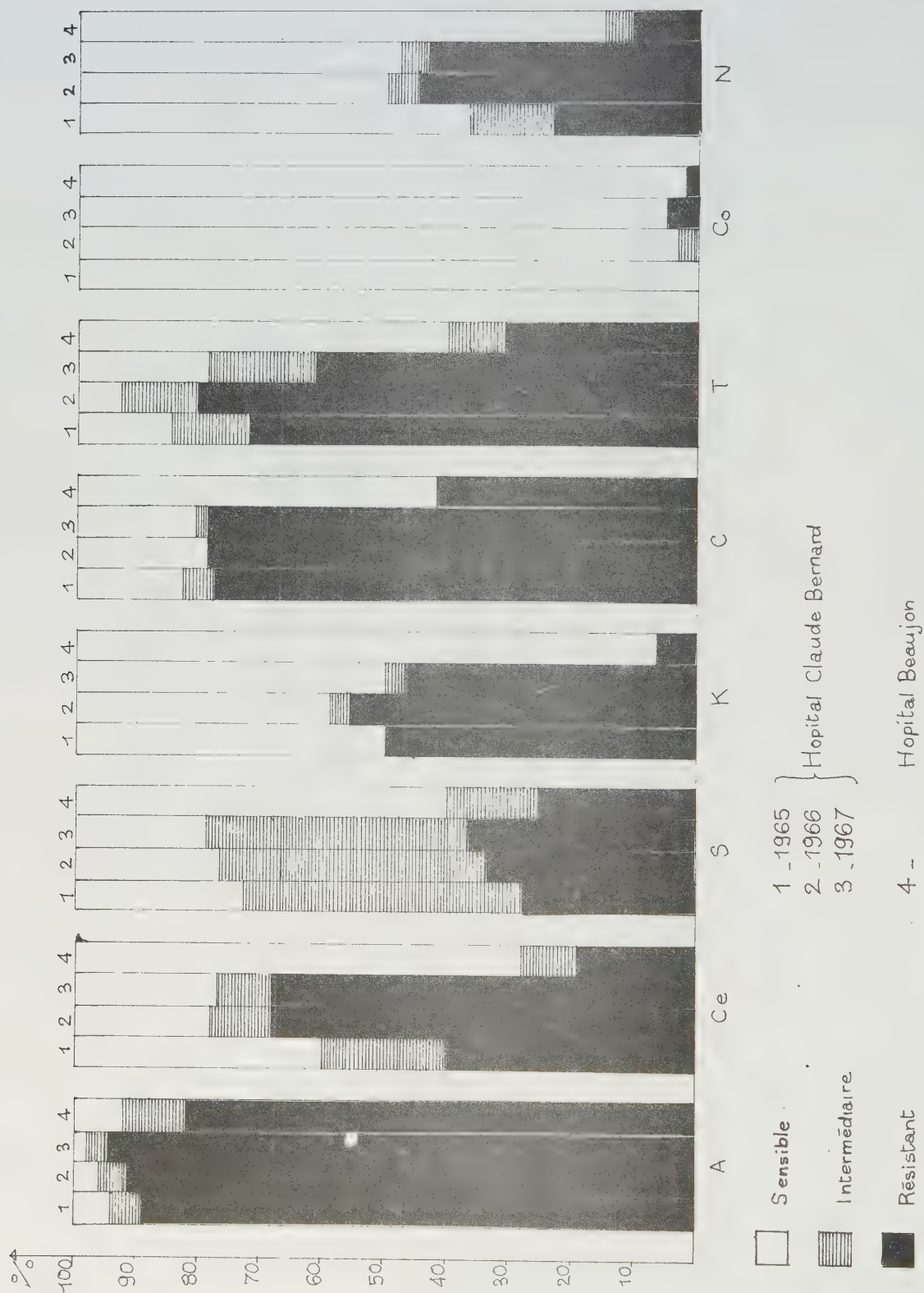


Tableau 12 Klebsielle

|                   | Hopital Claude Bernard |          |         |          |                 |          |        |          |                 |           | Hopital Beaujon |          |                 |           |         |          | TOTAL |           |          |           |
|-------------------|------------------------|----------|---------|----------|-----------------|----------|--------|----------|-----------------|-----------|-----------------|----------|-----------------|-----------|---------|----------|-------|-----------|----------|-----------|
|                   | 1966                   |          |         |          |                 | 1967     |        |          |                 |           |                 |          |                 |           |         |          |       |           |          |           |
|                   | Nbre de souches        | S        | I       | R        | Nbre de souches | S        | I      | R        | Nbre de souches | S         | I               | R        | Nbre de souches | S         | I       | R        |       |           |          |           |
| Ampicilline %     | 38                     | 6<br>16  | 0<br>0  | 32<br>84 | 24              | 3<br>12  | 0<br>0 | 21<br>88 | 30              | 4<br>13   | 2<br>7          | 24<br>80 | 30              | 5<br>17   | 2<br>6  | 23<br>77 | 122   | 18<br>15  | 4<br>3   | 100<br>82 |
| Cephaloridine %   | 0                      |          |         |          | 17              | 2<br>12  | 0<br>0 | 15<br>88 | 30              | 2<br>7    | 2<br>6          | 26<br>87 | 30              | 5<br>17   | 1<br>3  | 24<br>80 | 77    | 9<br>12   | 3<br>4   | 65<br>84  |
| Streptomycine %   | 38                     | 10<br>26 | 9<br>24 | 19<br>50 | 24              | 6<br>26  | 1<br>4 | 17<br>70 | 30              | 11<br>37  | 6<br>20         | 13<br>43 | 30              | 16<br>53  | 4<br>14 | 10<br>33 | 122   | 43<br>33  | 20<br>19 | 59<br>48  |
| Kanamycine %      | 38                     | 17<br>45 | 1<br>2  | 20<br>53 | 24              | 9<br>37  | 0<br>0 | 15<br>63 | 30              | 18<br>60  | 2<br>7          | 10<br>33 | 30              | 29<br>97  | 0<br>0  | 1<br>3   | 122   | 73<br>60  | 3<br>2   | 46<br>38  |
| Gentamycine %     | 0                      |          |         |          | 0               |          |        |          | 27              | 27<br>100 | 0<br>0          | 0<br>0   | 30              | 30<br>100 | 0<br>0  | 0<br>0   | 57    | 57<br>100 | 0<br>0   | 0<br>0    |
| Chloramphenicol % | 38                     | 9<br>24  | 4<br>10 | 25<br>66 | 24              | 4<br>17  | 0<br>0 | 20<br>83 | 30              | 11<br>34  | 1<br>6          | 18<br>60 | 30              | 15<br>50  | 2<br>7  | 13<br>43 | 122   | 39<br>32  | 7<br>6   | 76<br>62  |
| Tetracycline %    | 38                     | 3<br>8   | 7<br>18 | 28<br>74 | 24              | 2<br>8   | 1<br>4 | 21<br>88 | 30              | 5<br>17   | 9<br>30         | 16<br>53 | 30              | 12<br>40  | 6<br>20 | 12<br>40 | 122   | 22<br>18  | 23<br>19 | 77<br>63  |
| Colistine %       | 38                     | 36<br>95 | 0<br>0  | 2<br>5   | 24              | 22<br>92 | 0<br>0 | 2<br>8   | 30              | 30<br>100 | 0<br>0          | 0<br>0   | 30              | 30<br>100 | 0<br>0  | 0<br>0   | 122   | 118<br>97 | 0<br>0   | 4<br>3    |
| Ac.Nalidixique %  | 23                     | 17<br>74 | 2<br>9  | 4<br>17  | 24              | 17<br>70 | 0<br>0 | 7<br>30  | 30              | 21<br>70  | 5<br>17         | 4<br>13  | 29              | 25<br>86  | 3<br>10 | 1<br>4   | 106   | 80<br>75  | 10<br>10 | 16<br>15  |

Tableau 13 Enterobacter

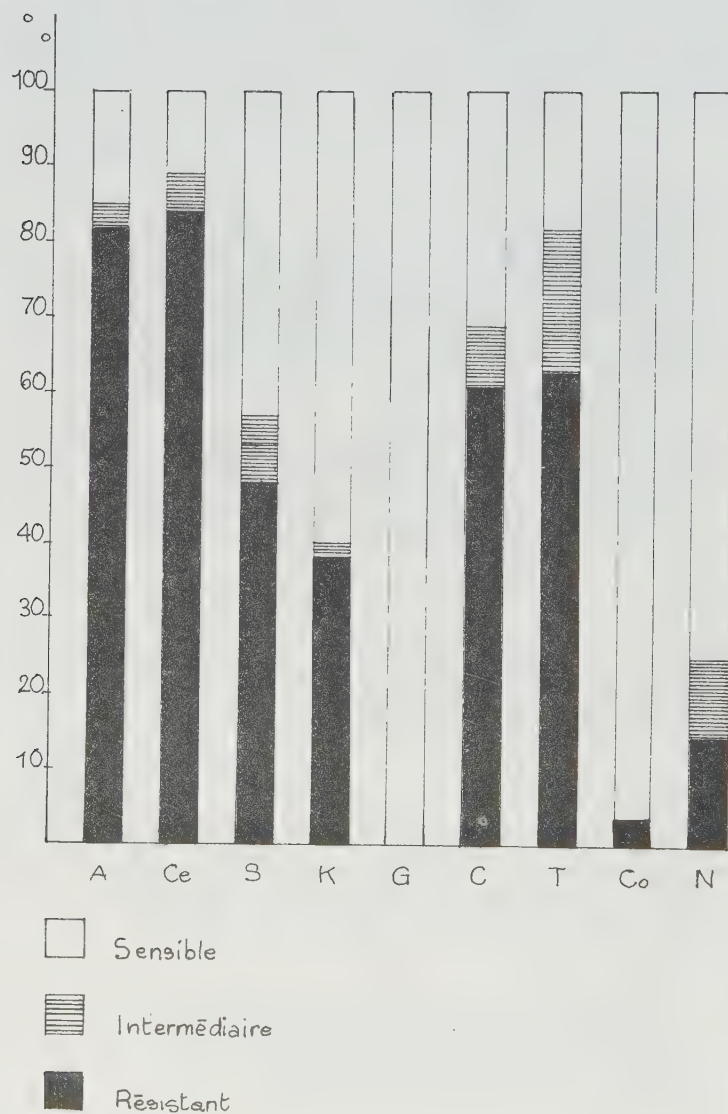
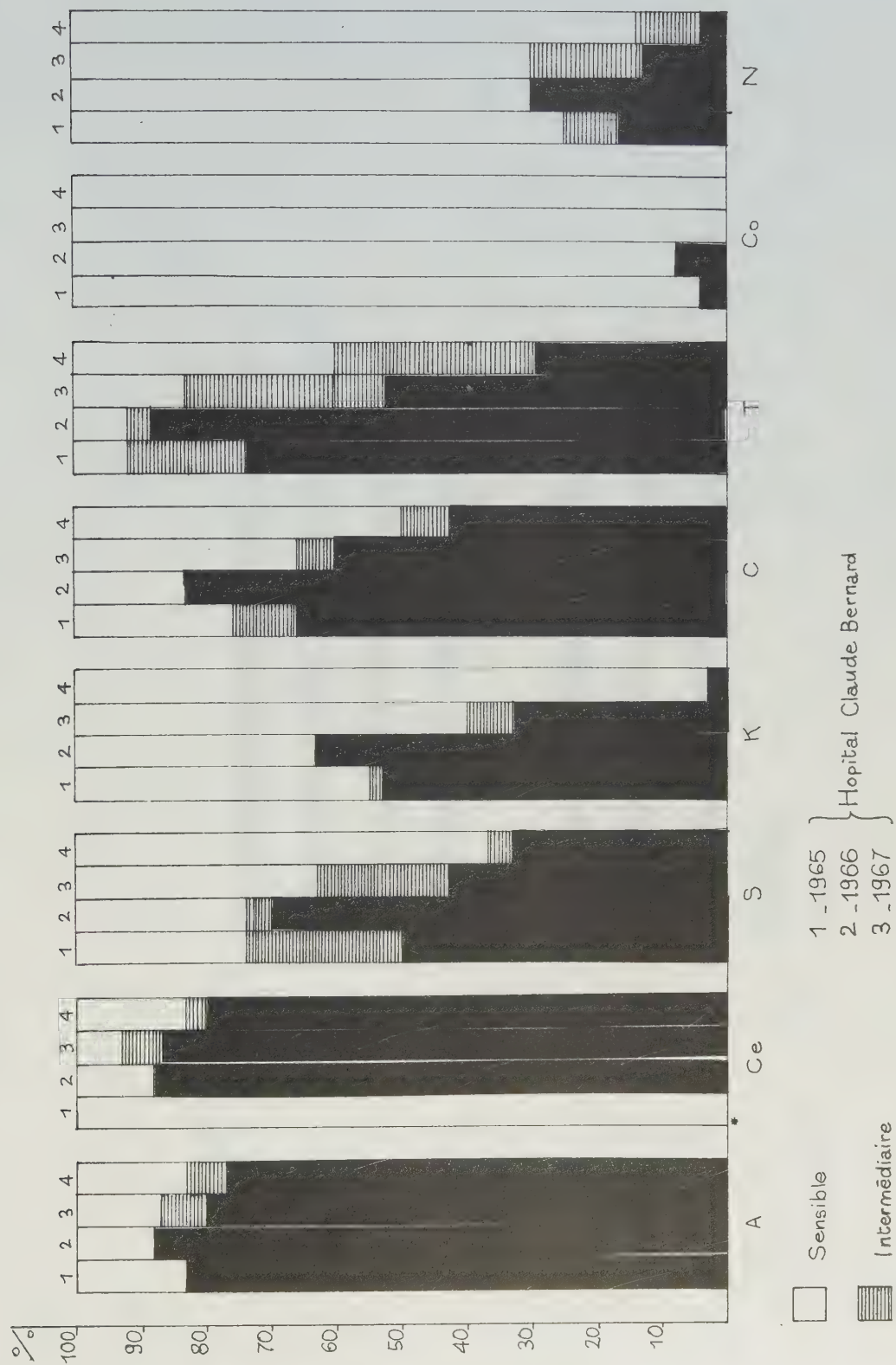


Tableau 14 : Enterobacter



4 - Hopital Beaujon

\* n'a pas été étudié en 1965.

Tableau 15 Enterobacter

| Hopital Claude Bernard |                 |    |   |     |                 |    |   |    |                 |    |   | Hopital Beaujon |                 |    |    |     | TOTAL           |    |   |    |
|------------------------|-----------------|----|---|-----|-----------------|----|---|----|-----------------|----|---|-----------------|-----------------|----|----|-----|-----------------|----|---|----|
| 1965                   |                 |    |   |     |                 |    |   |    |                 |    |   | 1966            |                 |    |    |     | 1967            |    |   |    |
|                        | Nbre de souches | S  | I | R   | Nbre de souches | S  | I | R  | Nbre de souches | S  | I | R               | Nbre de souches | S  | I  | R   | Nbre de souches | S  | I | R  |
|                        |                 |    |   |     |                 |    |   |    |                 |    |   |                 |                 |    |    |     |                 |    |   |    |
| Ampicilline %          | 7               | 0  | 0 | 7   | 18              | 0  | 1 | 17 | 50              | 1  | 0 | 49              | 10              | 1  | 0  | 9   | 85              | 2  | 1 | 82 |
| Cephaloridine %        | 0               | 0  | 0 | 100 |                 | 0  | 6 | 94 |                 | 2  | 0 | 98              |                 | 10 | 0  | 90  |                 | 2  | 1 | 97 |
| Streptomycine %        | 7               | 0  | 0 | 7   | 18              | 0  | 1 | 16 | 50              | 0  | 1 | 98              | 10              | 0  | 0  | 10  | 77              | 0  | 2 | 75 |
| Kanamycine %           | 7               | 0  | 0 | 100 |                 | 0  | 6 | 94 |                 | 0  | 2 |                 |                 | 0  | 0  | 100 |                 | 0  | 3 | 97 |
| Gentamycine %          | 0               |    |   |     | 3               | 3  | 0 | 0  | 41              | 41 | 0 | 0               | 10              | 10 | 5  | 5   | 85              | 11 | 2 | 72 |
| Chloramphenicol %      | 7               | 0  | 3 | 4   | 18              | 1  | 2 | 15 | 50              | 7  | 1 | 42              | 10              | 4  | 0  | 6   | 85              | 12 | 6 | 67 |
| Tetracycline %         | 7               | 0  | 0 | 7   | 18              | 0  | 1 | 17 | 50              | 14 | 2 | 84              |                 | 40 | 0  | 60  |                 | 14 | 7 | 79 |
| Colistine %            | 7               | 1  | 0 | 6   | 18              | 6  | 0 | 12 | 50              | 2  | 4 | 92              | 10              | 1  | 0  | 9   | 85              | 3  | 3 | 79 |
| Ac.Nalidixique /       | 3               | 2  | 0 | 1   | 17              | 13 | 0 | 4  | 48              | 8  | 3 | 78              | 10              | 10 | 0  | 90  |                 | 4  | 4 | 92 |
|                        |                 | 66 | 0 | 34  |                 | 77 | 0 | 23 |                 | 42 | 0 | 12              | 10              | 7  | 1  | 2   | 78              | 16 | 1 | 13 |
|                        |                 |    |   |     |                 |    |   |    |                 | 88 | 0 |                 |                 | 70 | 10 | 20  |                 | 19 | 1 | 17 |

Tableau 16 Serratia

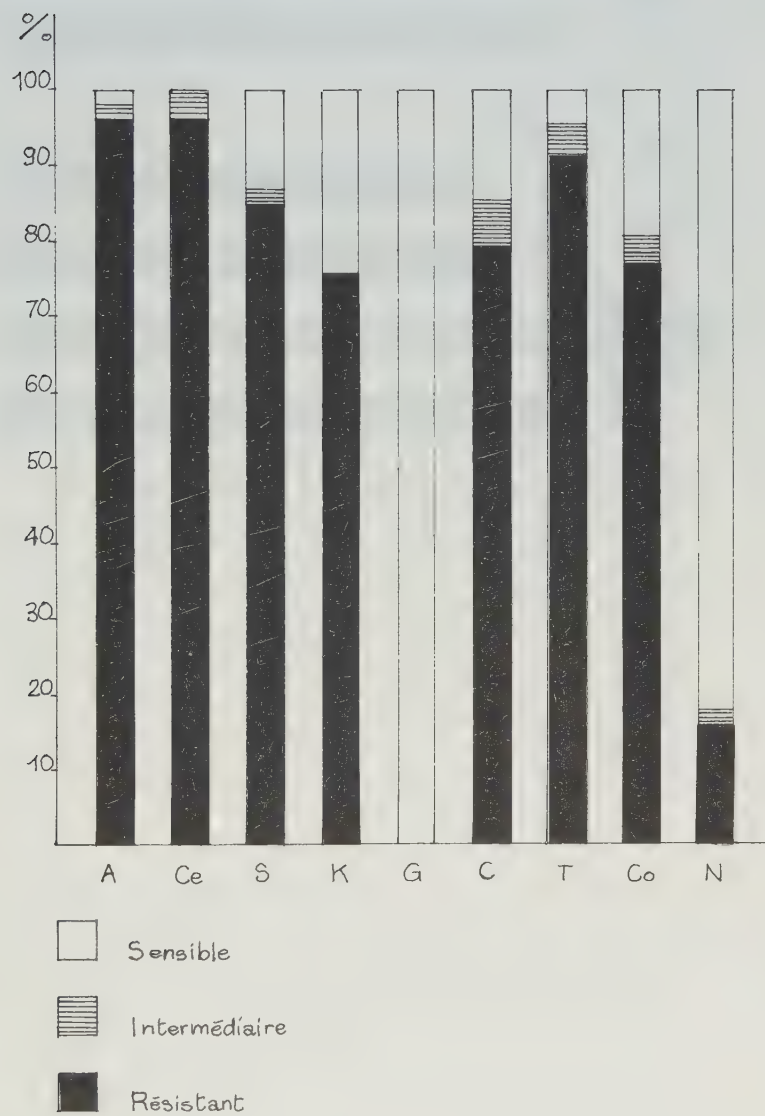


Tableau 17 *Serratia*

|                   | Nbre<br>de<br>souches | S         | I       | R        |
|-------------------|-----------------------|-----------|---------|----------|
| Ampicilline %     | 55                    | 8<br>15   | 5<br>10 | 42<br>75 |
| Cephaloridine %   | 35                    | 1<br>3    | 0<br>0  | 34<br>97 |
| Streptomycine %   | 55                    | 12<br>22  | 3<br>5  | 40<br>73 |
| Kanamycine %      | 55                    | 19<br>35  | 3<br>5  | 33<br>60 |
| Gentamycine %     | 16                    | 16<br>100 | 0<br>0  | 0<br>0   |
| Chloramphenicol % | 55                    | 14<br>25  | 1<br>2  | 40<br>73 |
| Tetracycline %    | 51                    | 7<br>14   | 2<br>4  | 42<br>82 |
| Colistine %       | 55                    | 54<br>98  | 0<br>0  | 1<br>2   |
| Ac.Nalidixique %  | 51                    | 24<br>47  | 0<br>0  | 27<br>53 |

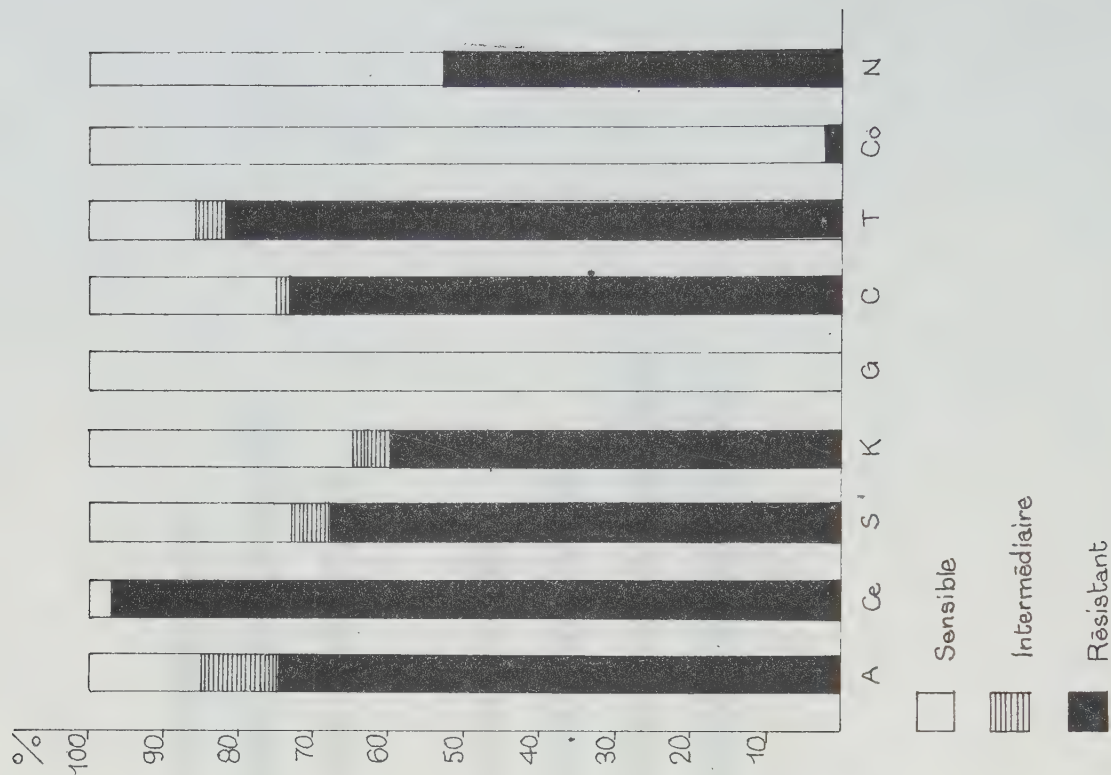


Tableau 18 Citrobacter

Tableau 19 Citrobacter

|                   | Nbre<br>de<br>souches | S         | I        | R       |
|-------------------|-----------------------|-----------|----------|---------|
| Ampicilline %     | 83                    | 74<br>90  | 0<br>0   | 9<br>10 |
| Cephaloridine %   | 60                    | 50<br>83  | 1<br>2   | 9<br>15 |
| Streptomycine %   | 83                    | 76<br>92  | 2<br>2   | 5<br>6  |
| Kanamycine %      | 83                    | 79<br>95  | 0<br>0   | 4<br>5  |
| Gentamycine %     | 43                    | 43<br>100 | 0<br>0   | 0<br>0  |
| Chloramphenicol % | 83                    | 76<br>92  | 2<br>2   | 5<br>6  |
| Tetracycline %    | 83                    | 60<br>75  | 17<br>18 | 6<br>7  |
| Colistine %       | 83                    | 83<br>100 | 0<br>0   | 0<br>0  |
| Ac.Nalidixique %  | 81                    | 77<br>95  | 4<br>5   | 0<br>0  |

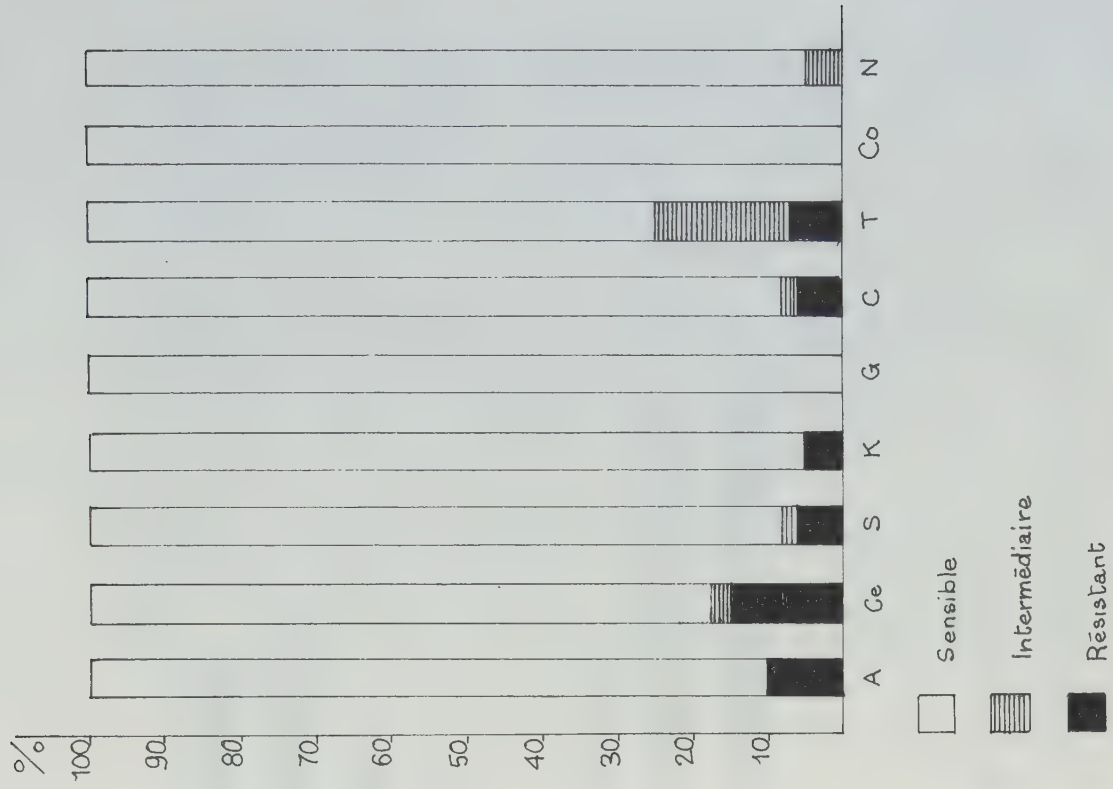


Tableau 20 Salmonelle

Tableau 21 Salmonelle

| Hopital Claude Bernard |                 |    |    |     |                 |     |    |     |                 |     |    | Hopital Beaujon |                 |     |    |     |                 | TOTAL |     |     |  |
|------------------------|-----------------|----|----|-----|-----------------|-----|----|-----|-----------------|-----|----|-----------------|-----------------|-----|----|-----|-----------------|-------|-----|-----|--|
| 1966                   |                 |    |    |     |                 |     |    |     |                 |     |    | 1967            |                 |     |    |     |                 |       |     |     |  |
|                        | Nbre de souches | S  | I  | R   | Nbre de souches | S   | I  | R   | Nbre de souches | S   | I  | R               | Nbre de souches | S   | I  | R   | Nbre de souches | S     | I   | R   |  |
| Ampicilline %          | 122             | 63 | 1  | 58  | 212             | 81  | 4  | 127 | 285             | 89  | 4  | 192             | 161             | 90  | 5  | 66  | 780             | 323   | 14  | 443 |  |
|                        |                 | 52 | 0  | 48  |                 | 38  | 2  | 60  |                 | 31  | 1  | 68              |                 | 55  | 3  | 42  |                 | 41    | 2   | 57  |  |
| Cephaloridine %        | 8               | 4  | 0  | 4   | 176             | 62  | 10 | 104 | 285             | 81  | 15 | 189             | 161             | 83  | 15 | 63  | 630             | 230   | 40  | 360 |  |
|                        |                 | 50 | 0  | 50  |                 | 35  | 6  | 59  |                 | 28  | 5  | 67              |                 | 52  | 9  | 39  |                 | 37    | 6   | 57  |  |
| Streptomycine %        | 125             | 77 | 4  | 44  | 214             | 80  | 11 | 123 | 285             | 110 | 9  | 166             | 161             | 127 | 6  | 28  | 785             | 394   | 30  | 361 |  |
|                        |                 | 62 | 3  | 35  |                 | 37  | 5  | 58  |                 | 39  | 3  | 58              |                 | 79  | 4  | 17  |                 | 50    | 4   | 46  |  |
| Kanamycine %           | 125             | 91 | 3  | 31  | 214             | 109 | 5  | 100 | 285             | 109 | 8  | 168             | 161             | 145 | 1  | 15  | 785             | 454   | 17  | 314 |  |
|                        |                 | 73 | 2  | 25  |                 | 51  | 2  | 47  |                 | 38  | 2  | 60              |                 | 90  | 0  | 10  |                 | 58    | 2   | 40  |  |
| Gentamycine %          | 0               |    |    |     | 6               | 6   | 0  | 0   | 247             | 240 | 5  | 2               | 161             | 159 | 1  | 1   | 414             | 405   | 6   | 3   |  |
|                        |                 |    |    |     | 100             | 100 | 0  | 0   |                 | 97  | 2  | 1               |                 | 100 | 0  | 0   |                 | 98    | 2   | 0   |  |
| Chloramphenicol %      | 122             | 52 | 14 | 56  | 213             | 66  | 15 | 132 | 285             | 85  | 18 | 182             | 159             | 105 | 13 | 41  | 779             | 308   | 60  | 411 |  |
|                        |                 | 43 | 11 | 46  |                 | 31  | 7  | 62  |                 | 30  | 6  | 64              |                 | 65  | 8  | 27  |                 | 40    | 8   | 52  |  |
| Tetracycline %         | 124             | 5  | 6  | 113 | 214             | 5   | 7  | 202 | 280             | 8   | 4  | 268             | 161             | 19  | 8  | 134 | 779             | 37    | 25  | 717 |  |
|                        |                 | 4  | 5  | 91  |                 | 2   | 3  | 95  |                 | 3   | 1  | 96              |                 | 12  | 5  | 83  |                 | 5     | 3   | 92  |  |
| Colistine %            | 124             | 4  | 0  | 120 | 214             | 4   | 1  | 209 | 285             | 4   | 2  | 279             | 161             | 2   | 0  | 159 | 784             | 14    | 3   | 767 |  |
|                        |                 | 3  | 0  | 97  |                 | 2   | 0  | 98  |                 | 1   | 0  | 99              |                 | 1   | 0  | 99  |                 | 2     | 0   | 98  |  |
| Ac.Nalidixique %       | 106             | 76 | 12 | 18  | 211             | 126 | 42 | 43  | 285             | 160 | 30 | 95              | 159             | 126 | 17 | 16  | 761             | 488   | 101 | 172 |  |
|                        |                 | 72 | 11 | 17  |                 | 60  | 20 | 20  |                 | 56  | 11 | 33              |                 | 79  | 11 | 10  |                 | 64    | 13  | 23  |  |

Tableau 22 Proteus

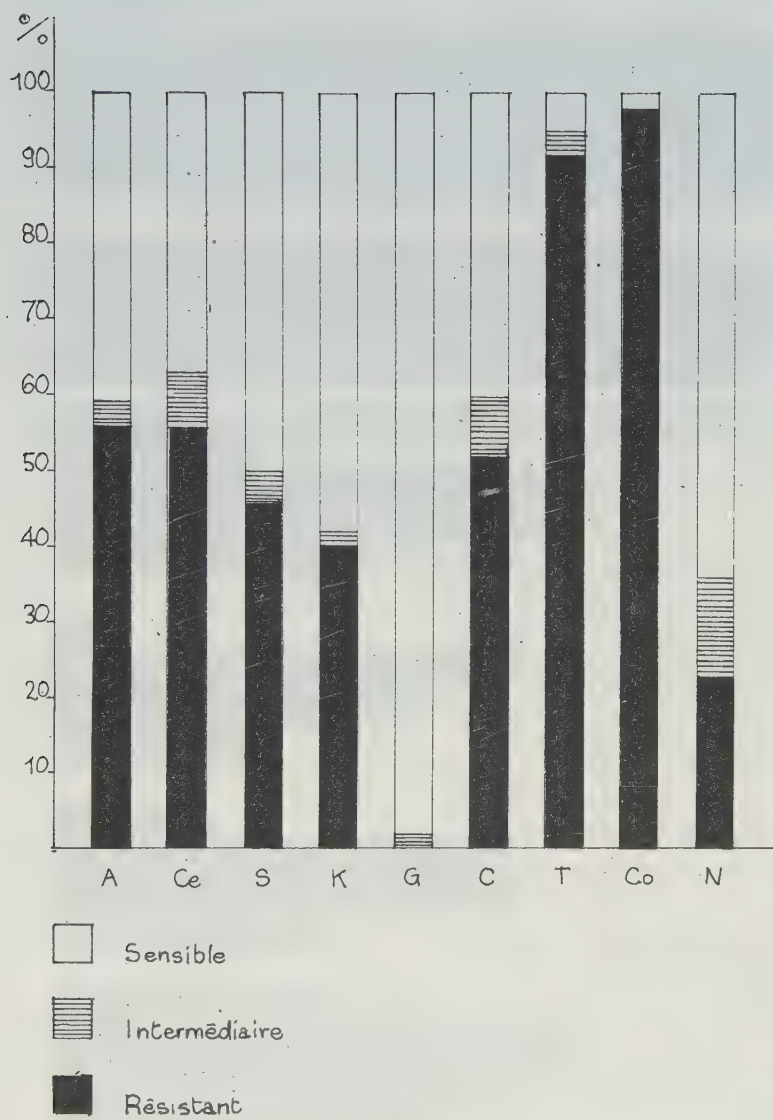


Tableau 23 Proteus

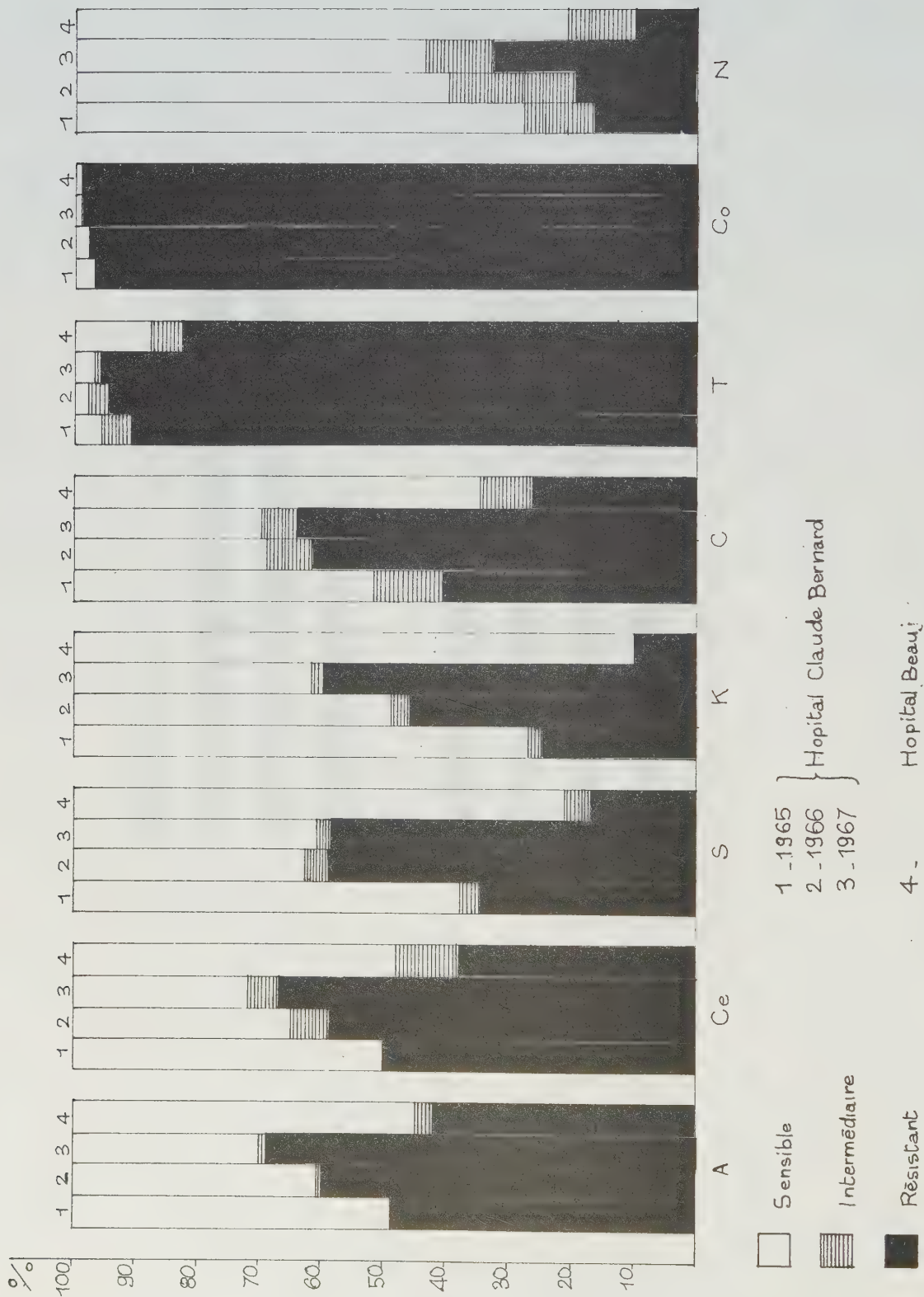


Tableau 24 Proteus

|                   | Nbre<br>de<br>souches | S        | I        | R         |
|-------------------|-----------------------|----------|----------|-----------|
| Ampicilline %     | 70                    | 1<br>1   | 3<br>4   | 68<br>95  |
| Cephaloridine %   | 44                    | 0<br>0   | 0<br>0   | 44<br>100 |
| Streptomycine %   | 70                    | 1<br>1   | 1<br>1   | 68<br>98  |
| Kanamycine %      | 70                    | 16<br>23 | 1<br>1   | 53<br>76  |
| Gentamycine %     | 34                    | 23<br>68 | 10<br>29 | 1<br>3    |
| Chloramphenicol % | 69                    | 1<br>1   | 0<br>0   | 68<br>99  |
| Tetracycline %    | 69                    | 0<br>0   | 0<br>0   | 69<br>100 |
| Colistine %       | 69                    | 0<br>0   | 0<br>0   | 69<br>100 |
| Ac.Nalidixique %  | 65                    | 39<br>60 | 2<br>3   | 24<br>37  |

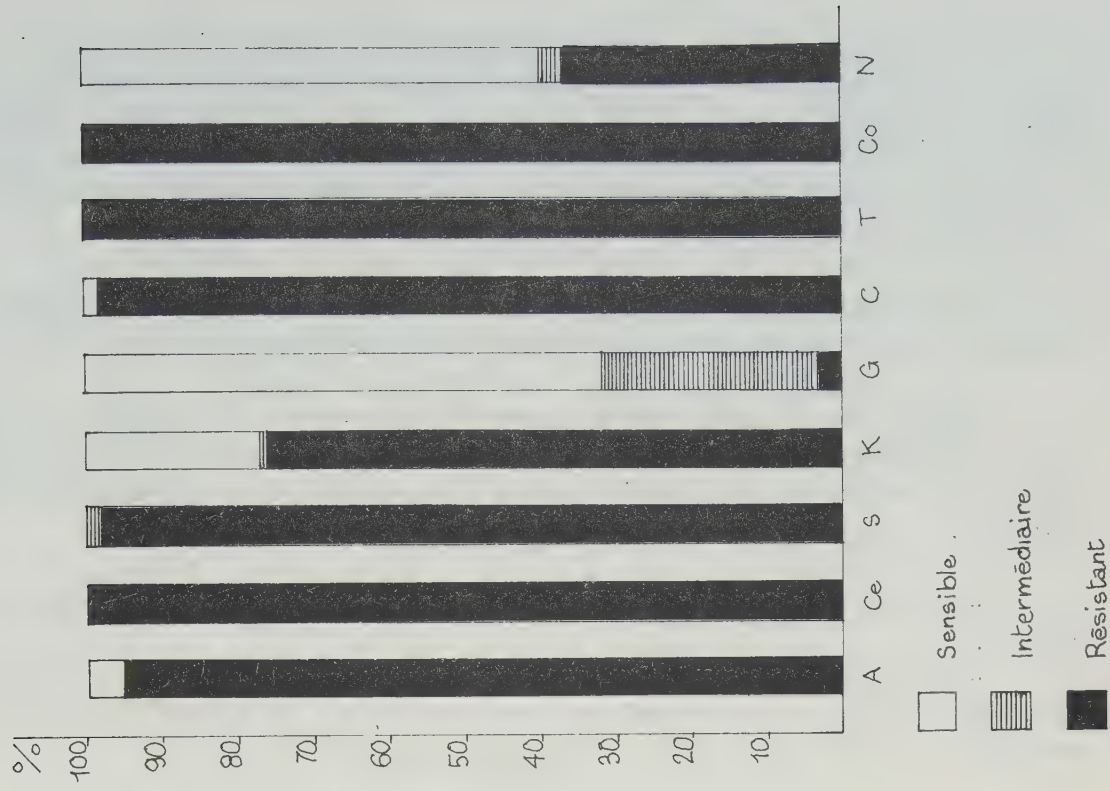


Tableau 25 Providencia

Tableau 26 Providencia

Parfois cependant, cette hétérogénéité n'apparaît pas sur l'antibiogramme par la méthode des disques : aucune zone d'inhibition n'est constatée, ou inversement, on observe parfois une zone d'inhibition apparemment complète. D'autres tests permettent en général de montrer dans ce cas que ces souches sont elles aussi résistantes. C'est pourquoi le nombre de souches "sensibles" de notre série est certainement trop élevé.

En pratique, seules la Gentamycine et, assez souvent, l'Acide Nalidixique, exercent un effet inhibiteur sur les *Serratia*.

*Klebsiella* et *Enterobacter* sont un peu moins résistants que les *Serratia*. Néanmoins, un grand nombre de souches produisent une  $\beta$  lactamase qui rend compte de leur résistance à l'Ampicilline et aussi aux Céphalosporines.

- les Citrobacter sont assez peu fréquents mais aussi très peu sensibles.

- Proteus et Providencia sont constamment résistants à la Colistine et aux Tétracyclines ; ce fait est bien connu et les exceptions à cette règle sont très rares = nous en avons observé quelques cas.

40 pour 100 environ des souches de *Proteus* sont sensibles à l'Ampicilline et aux Céphalosporines ; ceci est le reflet de la forte proportion de *Proteus mirabilis*, espèce la plus fréquemment isolée. On sait, en effet, nous l'avons rappelé, que cette espèce comporte deux groupes de germes quant à leur sensibilité à ces antibiotiques, l'un producteur de  $\beta$  lactamases, l'autre ne sécrétant pas ces enzymes.

Les Providencia sont par contre constamment polyrésistants et il est remarquable de constater que l'on rencontre dans ce groupe un nombre important de souches dont la sensibilité à la Gentamycine est nulle ou très limitée (32 p 100).

#### - AUTRES BACILLES GRAM NEGATIFS :

- Le Bacille Pyocyane (*Pseudomonas aeruginosa*) constitue la seule espèce vraiment fréquente : 271 souches dans notre série, soit 11 % du total des Bacilles gram négatifs.

Il est le type même de la bactérie polyrésistante.

Deux antibiotiques restent actuellement assez régulièrement actifs : la Colistine et la Gentamycine. De ces deux médicaments, la Colistine semble la plus efficace d'après un certain nombre d'études que nous avons



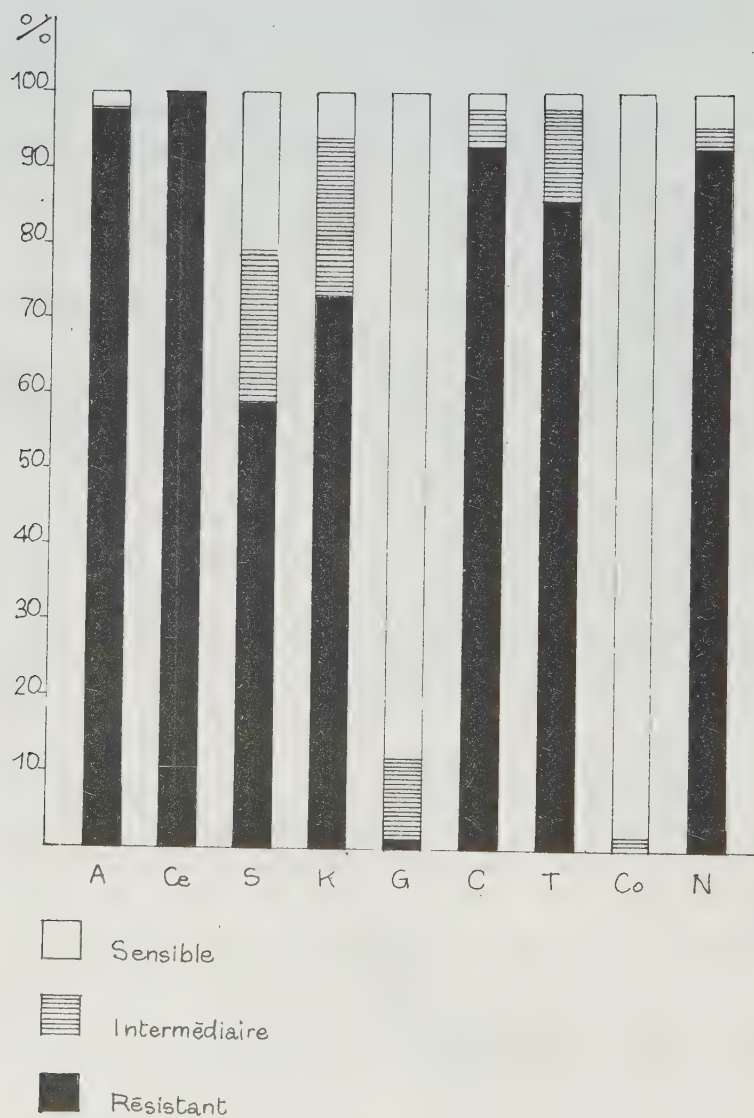


Tableau 28 Pyocyanique

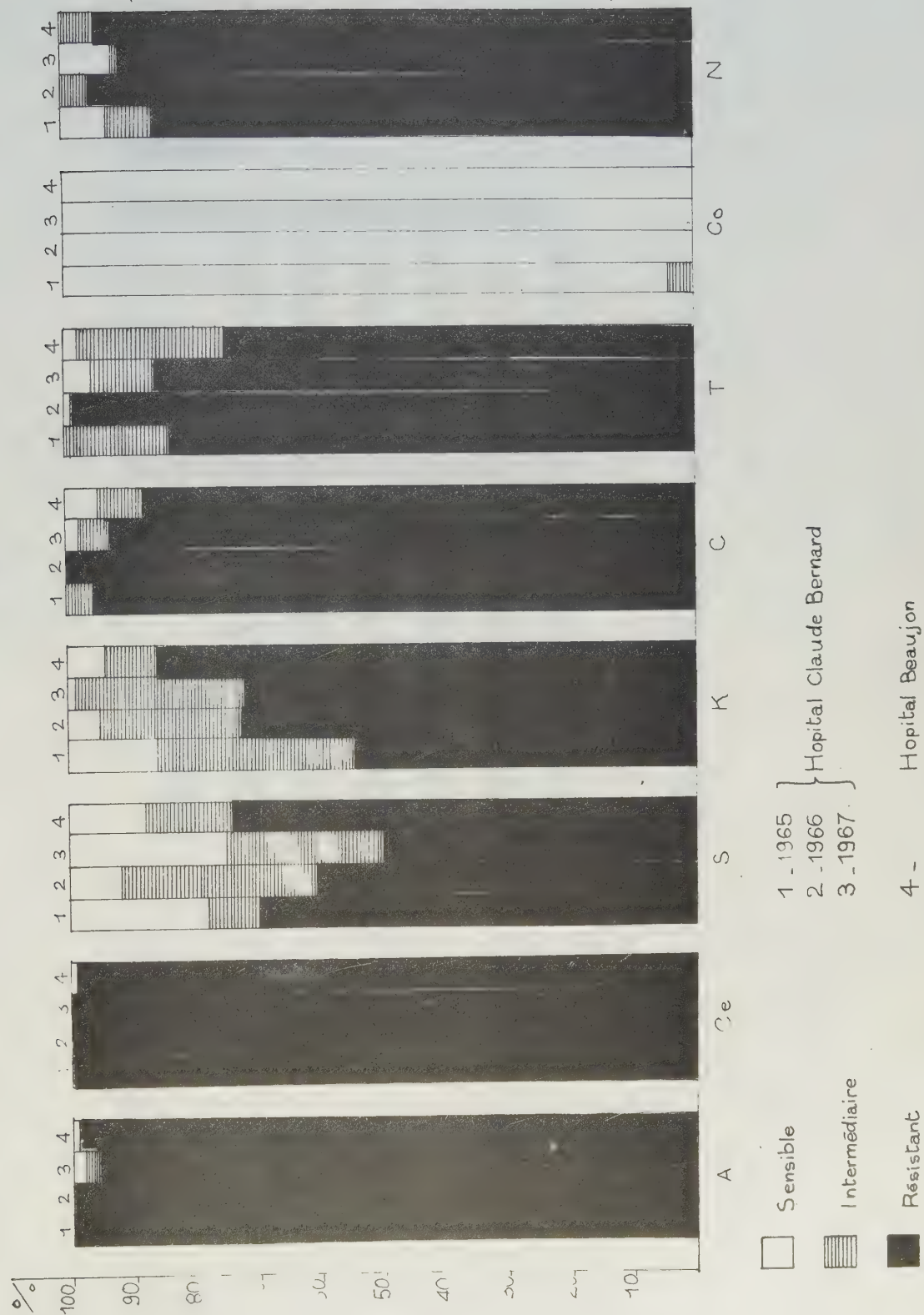


Tableau 29 Pyocyanique

|                   | Nbre<br>de<br>souches | S         | I       | R        |
|-------------------|-----------------------|-----------|---------|----------|
| Ampicilline %     | 31                    | 8<br>26   | 5<br>15 | 18<br>59 |
| Cephaloridine %   | 23                    | 4<br>18   | 2<br>9  | 17<br>73 |
| Streptomycine %   | 31                    | 13<br>42  | 4<br>13 | 14<br>45 |
| Kanamycine %      | 31                    | 24<br>77  | 3<br>10 | 4<br>13  |
| Gentamycine %     | 24                    | 20<br>83  | 4<br>17 | 0<br>0   |
| Chloramphenicol % | 31                    | 10<br>32  | 0<br>0  | 21<br>68 |
| Tetracycline %    | 31                    | 19<br>60  | 6<br>20 | 6<br>20  |
| Colistine %       | 31                    | 31<br>100 | 0<br>0  | 0<br>0   |
| Ac.Nalidixique %  | 29                    | 25<br>86  | 2<br>7  | 2<br>7   |

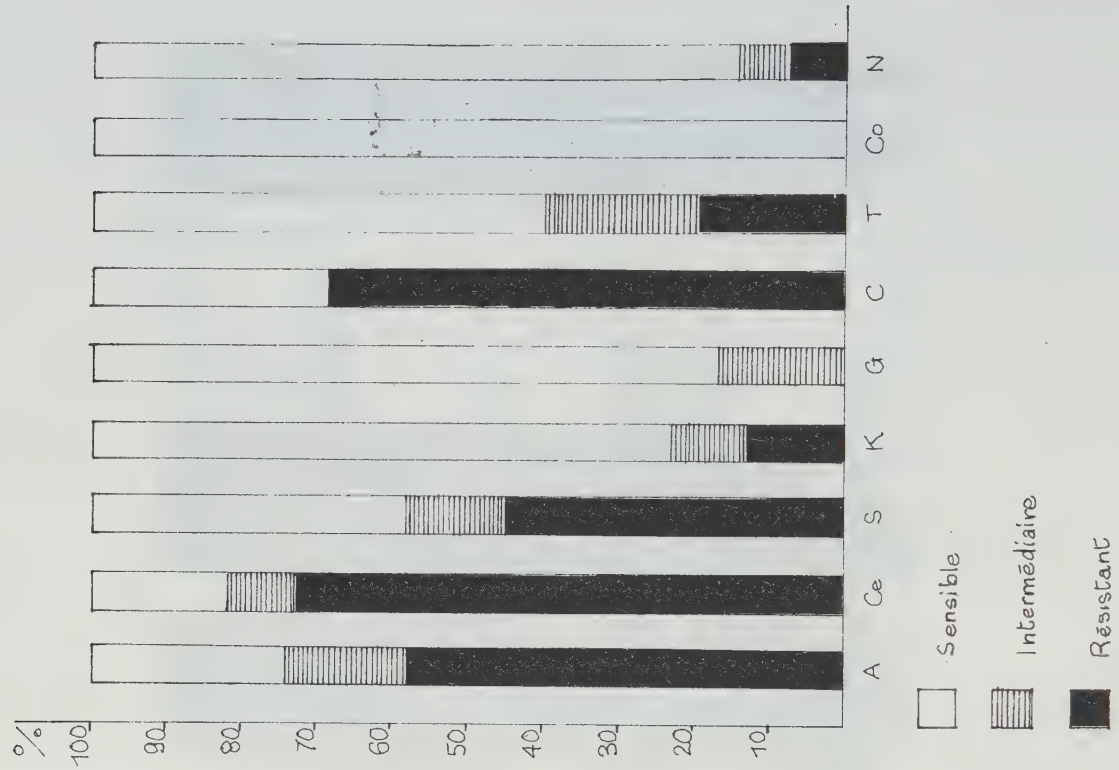


Tableau 30 Moraxelle

Tableau 31 Moraxelle

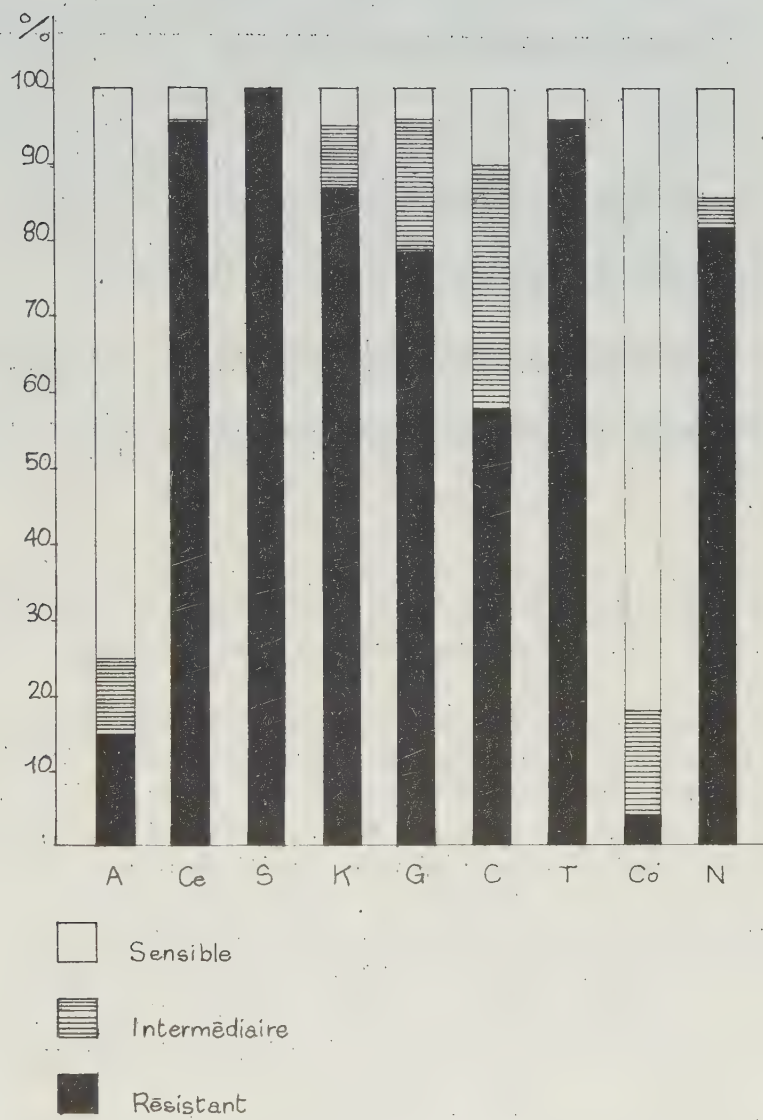


Tableau 32 *Alcaligenes denitrificans*

pu faire de leur effet bactéricide.

- les Moraxelles que nous avons isolées sont des Moraxelles du groupe II (M. lwoffii et M. glucidolytica). Leur sensibilité est inscrite dans le tableau. 30.

- Quant aux 21 souches d'Alcaligènes dénitrifiants, elles nous ont frappés par leur antibiogramme très particulier. Ce germe s'est avéré mutirésistant et, fait remarquable actuellement, il résiste à la Gentamycine. Seules, l'Ampicilline et la Colistine étaient actives sur la majorité de nos souches. Il est vrai que l'origine iatrogène de l'"épidémie", observée d'ailleurs dans de nombreux hôpitaux parisiens, permet de penser qu'un petit nombre de souches seulement, voire une souche unique, est responsable de l'ensemble des cas observés.

d) Sensibilité globale de l'ensemble des Bacilles gram négatifs :

Nous avons, dans les tableaux 33 et 34, fait la somme des résultats obtenus avec les différents antibiotiques pour l'ensemble des bacilles gram négatifs.

Ces résultats sont, on le voit, réellement préoccupants. En effet, bien que la sensibilité des différentes espèces bactériennes ne paraisse pas avoir évolué, les souches résistantes sont très nombreuses.

Si nous considérons tout d'abord les cinq antibiotiques dont le caractère de résistance a été démontré transférable = Ampicilline - Streptomycine - Kanamycine - Chloramphénicol - Tétracyclines, nous constatons que le pourcentage de souches résistantes est élevé, ce qui est très certainement le reflet de la réalité et de l'importance de cette résistance transmissible de type infectieux. Le nombre de souches résistantes est particulièrement important pour la Tétracycline. Nos résultats méritent cependant, en toute rigueur, d'être légèrement tempérés sur ce point ; en effet, le milieu de culture que nous avons utilisé, la gélose Trypticase Soja, nuit certainement un peu à l'action de la Tétracycline.

- L'activité des Céphalosporines paraît comparable globalement à celle de l'Ampicilline.

|                 | Nbre<br>de<br>souches | S    | I   | R    |
|-----------------|-----------------------|------|-----|------|
| Ampicilline     | 2551                  | 822  | 112 | 1617 |
|                 | %                     | 32   | 5   | 63   |
| Cephaloridine   | 1912                  | 728  | 89  | 1095 |
|                 | %                     | 38   | 5   | 57   |
| Streptomycine   | 2550                  | 1078 | 453 | 1019 |
|                 | %                     | 42   | 18  | 40   |
| Kanamycine      | 2552                  | 1419 | 123 | 1010 |
|                 | %                     | 55   | 5   | 40   |
| Gentamycine     | 1338                  | 1260 | 53  | 25   |
|                 | %                     | 94   | 4   | 2    |
| Chloramphenicol | 2534                  | 904  | 128 | 1502 |
|                 | %                     | 35   | 5   | 60   |
| Tetracycline    | 2535                  | 421  | 238 | 1876 |
|                 | %                     | 16   | 10  | 74   |
| Colistine       | 2549                  | 1614 | 20  | 915  |
|                 | %                     | 63   | 1   | 36   |
| Ac.Nalidixique  | 2422                  | 1579 | 164 | 679  |
|                 | %                     | 65   | 7   | 28   |

Tableau 33 Bacilles-gram-négatifs

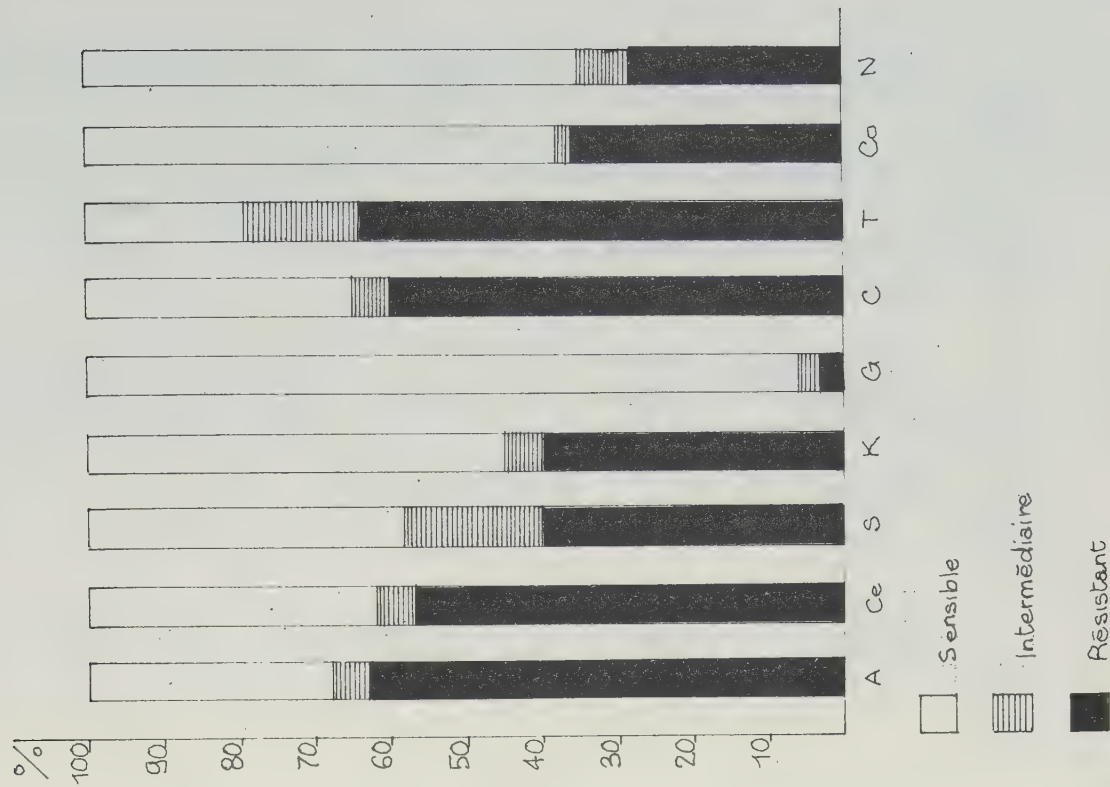


Tableau 34 Bacilles gram-négatifs

- La Gentamycine est, actuellement, un antibiotique généralement actif sur la grande majorité des bacilles gram négatifs. Nous avons cité plus haut les groupes bactériens parmi lesquels nous avons observé des souches résistantes : *Providencia* et *Alcaligènes*. Le nombre minime de souches résistantes à cet antibiotique est sans doute à rapprocher du fait que l'existence d'un facteur de résistance extrachromosomique transférable n'a pu jusqu'ici être démontrée.

- La Colistine totalise 35 p 100 de souches résistantes dans notre série. Il importe de préciser que ce chiffre représente l'ensemble des *Proteus-Providencia* et *Serratia*. Dans les autres groupes, les souches résistantes sont très peu nombreuses (0 à 3 p 100). Pour cet antibiotique aussi, il n'a pas été mis en évidence de résistance transmissible.

- Il en est de même de l'acide nalidixique. Ce produit reste actif sur un grand nombre de bacilles gram négatifs, à l'exception toutefois, du bacille *Pyocyanique* qui s'avère régulièrement résistant.

°

°

°

Ainsi nos résultats sont en parfait accord avec ceux que rapportent les différents auteurs.

Ils nous permettent de conclure à la fréquence des souches résistantes, souvent multirésistantes, et au danger que représentent actuellement le *Staphylocoque* d'une part, les *Bacilles gram négatifs* (*Entérobactéries* et *Pseudomonas*) d'autre part.

=====

IV  
LES MECANISMES  
DE LA  
RESISTANCE

=====



La résistance des bactéries aux antibiotiques doit être étudiée selon deux points de vue différents :

- d'une part, celui de son mécanisme biochimique,
- d'autre part, celui du mode d'apparition des souches résistantes, ce qui revient à étudier le déterminisme génétique du phénomène.

Nous envisagerons successivement ces deux aspects.

=====



## MECANISME BIOCHIMIQUE DE LA RESISTANCE

=====

On peut schématiquement diviser les mécanismes biochimiques impliqués dans le phénomène en deux catégories :

- inactivation ou destruction de l'antibiotique par sécrétion d'enzyme.
- possibilité pour la bactérie de croître en présence de l'antibiotique par suite d'une "tolérance" à la drogue.

=====



## LA RESISTANCE PAR SECRETION D'ENZYMES

-----

Certaines bactéries secrètent un enzyme qui assure l'inactivation ou même la destruction de l'antibiotique. On comprend aisément que de telles bactéries résistent à l'antibiotique qu'elles sont capables d'inactiver mais les faits sont en réalité fort complexes.

Ce mécanisme de résistance est connu surtout actuellement pour les Pénicillines et les Céphalosporines.

Une résistance de nature enzymatique a été signalée aussi pour le Chloramphénicol et certains Oligosaccharides.

### 1) PENICILLINES ET CEPHALOSPORINES :

En 1940, ABRAHAM et CHAIN ont montré qu'il existe chez certains bactéries un facteur capable d'antagoniser l'action de la Pénicilline qu'ils ont appelé pénicillinase.

Rapidement fut établie la nature anzymatique de ce facteur et son action : ouverture du cycle  $\beta$  lactame.

En fait, on a montré depuis qu'il existe plusieurs enzymes capables d'hydrolyser la Pénicilline. (Figure 3)

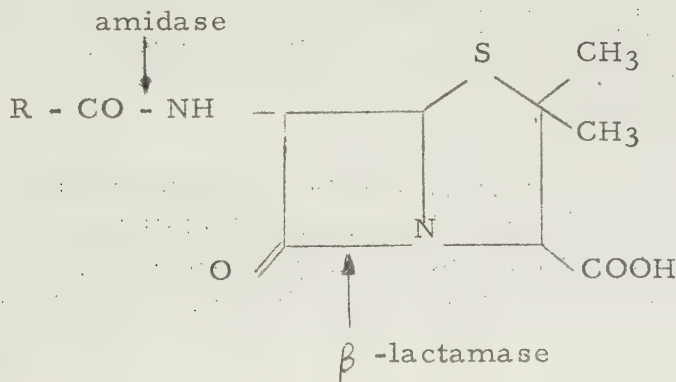


FIGURE 3

Ils sont de deux types :

- des  $\beta$  lactamases qui ouvrent le cycle  $\beta$  lactame et transforment la Pénicilline en acide pénicilloïque inactif, ou les Céphalosporines en acide céphalosporoïque également inactif.
- des amidases (ou Pénicillinacylases) qui hydrolysent la liaison amide et décrochent la chaîne latérale libérant l'acide 6 amino-pénicillanique, d'activité très réduite, ou s'il s'agit d'une céphalosporine, l'acide 7 amino-céphalosporamique.

L'accord n'est pas fait sur le rôle réel, dans la résistance des amidases qui ont par ailleurs un rôle industriel important pour la préparation des Pénicillines semisynthétiques. Elles sont secrétées par de nombreux Streptomyces et Bacilles gram négatifs.

Par contre, le rôle des  $\beta$  lactamases est bien établi :

Les  $\beta$  lactamases sont probablement très largement répandues dans le monde bactérien mais elles n'ont été bien étudiées que chez le Staphylocoque, les Bacillus, et divers Bacilles gram négatifs : Entérobactéries (colibacilles, Klebsiella, Proteus, Salmonelles, Shigelles) et Pseudomonas.

Leurs principales propriétés sont les suivantes :

1) Elles sont de nature protéique. Le poids moléculaire des pénicillinases est de 17.000 pour les pénicillinases du Staphylocoque dont il existe trois types (A B C) et de 30.000 pour les pénicillinases des Entérobactéries.

2) les  $\beta$  lactamases des bactéries gram positives sont :

- extracellulaire, libérées dans le milieu. A partir de B. cereus, on prépare une poudre purifiée de très haute activité utilisable en clinique.
- inductibles.

A l'opposé, celles des bactéries gram négatives sont :

- intracellulaires, liées au corps microbien. On peut alors les extraire par broyage.
- non inductibles.

3) La plupart des  $\beta$  lactamases hydrolysent Pénicillines et Céphalosporines mais à des degrés très divers. Les Pénicillines sont habituellement attaquées plus rapidement que les Céphalosporines, mais certaines souches d'Entérobacter ont été trouvées hydrolyser la Céphalosporine C 30 fois

plus rapidement que la Benzylpénicilline.

Selon les espèces productrices, l'activité sur les différentes  $\beta$  lactamines peut varier beaucoup. Ainsi la Méthicilline peut être hydrolysée par les différentes  $\beta$  lactamases à des taux très variables : de 0,45 % à 37 % (*B. cereus*), par rapport à la Pénicilline G.

La pénicillinase Staphylococcique détruit la Méthicilline dans le rapport de 1/100 environ par rapport à la Pénicilline G.

4) les  $\beta$  lactamases des bactéries gram positives sont inductibles, elles ne sont secrétées qu'en présence du substrat, c'est-à-dire de  $\beta$  lactamine.

De ce point de vue, il y a aussi de grandes différences de pouvoir inducteur parmi les différentes Pénicillines et Céphalosporines. Schématiquement, on peut dire que les Céphalosporines sont de mauvais inducteurs alors que la Pénicilline G, la Méthicilline et l'Oxacilline sont de bons inducteurs et ces deux dernières, de meilleurs inducteurs que la Pénicilline G car elles sont peu détruites.

On connaît aussi, chez le Staphylocoque, des mutants secrétant une pénicillinase de type constitutif.

5) Certaines  $\beta$  lactamines peuvent, à des concentrations adéquates, inhiber l'action d'une  $\beta$  lactamase sur son substrat, c'est-à-dire sur une autre  $\beta$  lactamine.

Ex : l'action de la  $\beta$  lactamase du Staphylocoque sur la Pénicilline peut être inhibée dans une certaine mesure par la Méthicilline, l'Oxacilline, la Benzylcéphalosporine C.

Ceci dépend de l'affinité relative de l'enzyme pour les  $\beta$  lactamines présentes.

Ces faits constituent la base théorique de certains essais thérapeutiques.

6) les  $\beta$  lactamases des gram positifs ont été très étudiées sous l'angle immunologique.

Il n'y a pas ou peu de réactions croisées entre  $\beta$  lactamases d'espèces bactériennes différentes.

Entre les différentes souches d'une même espèce, les  $\beta$  lactamases sont évidemment étroitement apparentées, mais cependant individualisables.

#### - Mise en évidence au laboratoire de ces enzymes :

Plusieurs types de techniques ont été décrites pour la mise en évidence de la pénicillinase. Certaines sont utilisables pour la mise en évidence d'autres enzymes.

a) Techniques basées sur l'effet inoculum :

La résistance des bactéries productrices de pénicillinase augmente de façon considérable avec l'importance de l'inoculum -(si l'inoculum est faible, peu de pénicillinase est produite), d'où les techniques suivantes :

- Technique du canal en gélose (Mary BARBER) : (Figure 4)

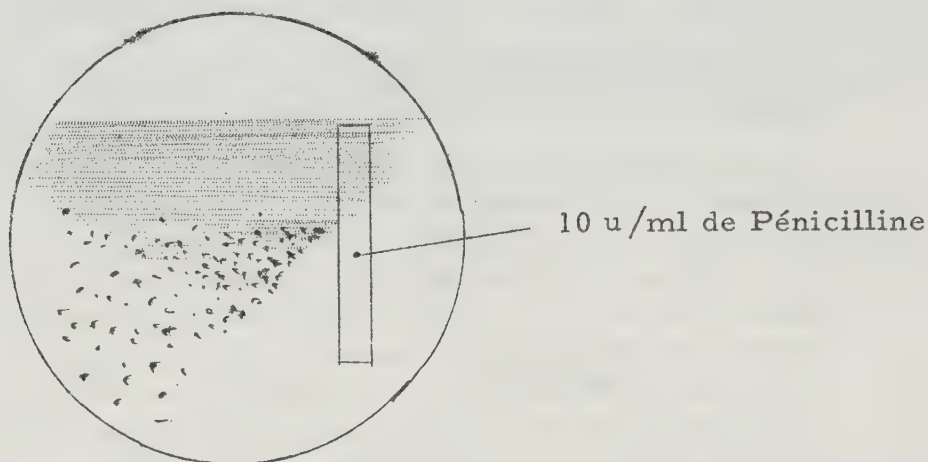


FIGURE 4 : Technique du canal en gélose

Dans une boîte de Pétri, on découpe un canal au scalpel que l'on remplit de gélose additionnée d'antibiotique (10 U/ml de Pénicilline). Après solidification, on fait un isolement avec une anse chargée d'une suspension épaisse.

Après incubation, on voit que dans la région d'inoculum dense, la culture se produit sur le canal lui-même tandis que dans la région où les colonies sont très isolées, elles sont inhibées à une certaine distance.

Si la souche est non productrice, la variation est beaucoup plus faible.

- Technique des disques avec double inoculum : (Figure 5)



FIGURE 5 : Technique des disques avec double inoculum

On fait deux boîtes d'antibiogramme, l'une avec inoculum lourd, l'autre avec inoculum faible (colonies séparées).

Si la souche est productrice de pénicillinase, on constate un gros écart de CMI entre les deux boîtes = de 100 à 1000 fois.

b) Appréciations de la zone de bordure (pour les Staphylocoques)

Sur l'antibiotique standard :

- Les Staphylocoques non producteurs de pénicillinase donnent de petites colonies transparentes comme lysées en bordure de la zone d'inhibition.
- Au contraire, avec les souches productrices, les colonies sont souvent plus grosses à ce niveau que sur le reste de la boîte.

c) Test de satellitisme (test de Gots) :

Ce test consiste à cultiver la souche étudiée sur une gélose ensemencée avec une Sarcine et contenant une quantité de Pénicilline G juste suffisante pour inhiber cette dernière. La production de pénicillinase par la bactérie testée se traduit par la croissance de la Sarcine autour de la colonie de la souche productrice. (Notons que les souches non productrices de pénicillinase cultivent sur cette gélose car la concentration de Pénicilline qu'elle contient est très faible : 0,005 mcg/ml).

Cette méthode est utilisable pour la mise en évidence d'amidases et de Céphalosporinases.

d) Dosage de la Pénicilline dans une solution, avant ou après contact avec la souche bactérienne étudiée ou un filtrat de culture.

## II) AUTRES ENZYMES :

D'autres antibiotiques que les Pénicillines et les Céphalosporines peuvent être détruits ou inactivés par des enzymes produits par les bactéries résistantes. C'est le cas, dans l'état actuel de nos connaissances, du Chloramphénicol, de la Streptomycine et de la Kanamycine.

Deux types d'enzymes sont impliqués dans ces phénomènes = des acétylases et des phosphatases.

- Acétylases :

L'inactivation du chloramphénicol peut être due à une acétylase. La réaction consiste en une acétylation des fonctions alcool de la molécule du Chloramphénicol, que l'on peut mettre en évidence par une réaction colorimétrique (D. BOUANCHAUD).

De même, la Streptomycine et la Kanamycine peuvent être inhibées par une acétylase.

Il ne s'agit pas d'un enzyme unique mais d'enzymes très différents selon la bactérie productrice, ayant des effets divers sur les différents substrats, à des degrés variables.

- Phosphatases :

Des Phosphatases peuvent inactiver la Streptomycine et la Kanamycine par phosphorylation.

=====

## LA "TOLERANCE" A LA DROGUE

=====

Ce terme par lequel on peut désigner la possibilité pour une bactérie de croître en présence de l'antibiotique non modifié recouvre sans doute des faits différents et mal connus :

- non pénétration de l'antibiotique au niveau du site d'action (cas probable des bacilles gram négatifs et de la Pénicilline G).
- modification de la structure du site d'action, de sorte qu'il n'est plus affecté par l'antibiotique.
- développement d'une voie métabolique dérivée remplaçant la voie normale bloquée par l'antibiotique.

Un exemple de ces faits, assez bien connu, concerne la résistance du Staphylocoque aux Pénicillines. Les Staphylocoques peuvent résister aux Pénicillines par un tel mécanisme de tolérance, que l'on qualifie de résistance "intrinsèque" pour l'opposer à la résistance par production de pénicillinase. L'explication biochimique de cette résistance est la suivante :

- On sait que le mécanisme d'action de la Pénicilline réside dans l'inhibition d'un enzyme, une transpeptidase, qui assure la dernière réaction biochimique de la synthèse de la paroi bactérienne. La résistance intrinsèque des Staphylocoques aux Pénicillines est liée à une modification de cette transpeptidase normalement bloquée par la Pénicilline, de sorte que la nouvelle transpeptidase ne fixe plus l'antibiotique, étant ainsi plus ou moins insensible à son action.

Mais cette transpeptidase modifiée fait une moins bonne paroi, de sorte que ces bactéries sont déficientes et fragiles. Dans une population composée de telles bactéries, seuls quelques éléments sont capables d'exprimer leur résistance sur les milieux de culture normaux (résistants hétérogènes). Il faut pour les mettre plus facilement en évidence leur fournir un milieu hypertonique qui compense la fragilité de leur paroi.

Cette résistance à la drogue va quelquefois jusqu'à la dépendance :

Ceci a été observé et étudié surtout avec la Streptomycine. Il est, en effet, possible de sélectionner au laboratoire des souches qui, non seulement sont résistantes à la Streptomycine, mais encore sont incapables de croître en l'absence de cet antibiotique.

Si l'on supprime la Streptomycine du milieu, on n'obtient pas de culture : Il est des bactéries "toxicomanes" !

Ce phénomène apparemment paradoxal a son explication. Celle-ci réside dans le mécanisme d'action de la Streptomycine. La Streptomycine agit en provoquant une lecture erronée du code génétique au niveau du ribosome lors de la synthèse des protéines. Si une bactérie a subi une mutation dont la conséquence est une altération des ribosomes qui lui fait synthétiser une protéine anormale, on peut concevoir que la Streptomycine puisse, en provoquant une erreur compensatrice dans la lecture du code, corriger cette anomalie.

=====

LES DEUX TYPES DE MECANISME DE RESISTANCE, "TOLERANCE"  
ET SECRETION D'ENZYME, NE S'EXCLUENT PAS L'UN L'AUTRE.

=====

Pour un même antibiotique, les deux mécanismes sont possibles ;  
et certaines bactéries sont capables de développer ces deux types de résistance.

Le Staphylocoque en est à nouveau un bon exemple :

Le mode habituel de résistance du Staphylocoque à la Pénicilline en clinique est la production de pénicillinase.

= Souches non tolérantes (NT), Pénicillinase (+)

Cependant on peut isoler au laboratoire des souches non productrices de pénicillinase et douées d'une résistance intrinsèque mais ces souches sont déficientes. C'est sans doute pourquoi on ne les a jamais observées en clinique.

= Souches tolérantes (T), Pénicillinase (-)

Par contre on isole maintenant en clinique de plus en plus fréquemment des souches à la fois productrices de pénicillinase et douées en outre d'une résistance intrinsèque.

Ces souches tolérantes (T) - Pénicillinase (+) sont les résistants hétérogènes à la Méthicilline, à l'Oxacilline et aux Céphalosporines.

=====



## BASES GENETIQUES DE LA RESISTANCE

=====

Comment certaines souches bactériennes acquièrent-elles la résistance ? Est-ce par accoutumance à l'antibiotique, par une mystérieuse immunisation ? Non. Le caractère de résistance à un antibiotique est sous contrôle génétique.

Or, l'on sait que les bactéries possèdent deux types de déterminants génétiques :

- un chromosome unique, circulaire ;
- et des fragments d'acide désoxyribonucléique extra-chromosomiques plasmides et épisomes. Ces plasmides et épisomes ont pour particularité d'être transférés durant la conjugaison indépendamment du chromosome et d'autre part de pouvoir être éliminés, soit spontanément, soit par traitement par les colorants d'acridine, ce qui permet de les différencier de l'acide désoxyribonucléique chromosomique.

On connaît actuellement deux déterminismes possibles de la résistance bactérienne aux antibiotiques :

- chromosomique par mutation,
- extra-chromosomique.

=====



## RESISTANCE PAR MUTATIONS CHROMOSOMIQUES

=====

C'est le mécanisme qui a été mis le premier en évidence après d'ailleurs de nombreuses discussions.

On pouvait imaginer en effet, que la sélection de souches résistantes sous l'effet des antibiotiques, était le résultat d'une adaptation, d'une accoutumance à cet antibiotique.

On a pu démontrer qu'il n'en était rien et que les souches résistantes étaient le résultat :

- de mutations, c'est-à-dire d'une variation :
  - génotypique, donc héréditaire, stable
  - rare
  - brusque, discontinue
  - spontanée, c'est-à-dire non provoquée par l'action de l'antibiotique
  - spécifique et indépendante.
- suivies de sélection par l'antibiotique : les mutants ont en effet, l'avantage sur la population sensible de pouvoir se multiplier en présence de l'antibiotique.

### I) TECHNIQUE D'ISOLEMENT DE CES MUTANTS AU LABORATOIRE :

Deux types de techniques sont utilisables pour isoler au laboratoire des mutants résistants en milieu liquide et sur gélose.

#### 1) Technique en milieu liquide :

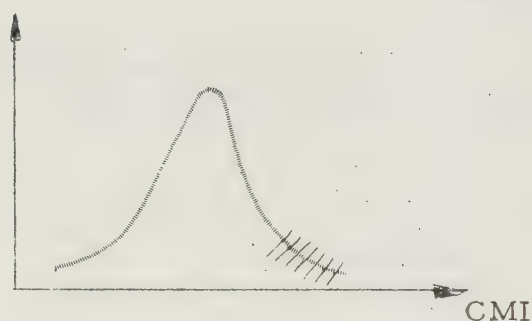
La technique des passages en milieu liquide conduit à réaliser une gamme classique en tubes de dilution décroissantes de l'antibiotique comme pour déterminer la concentration minima inhibitrice mais en ensemençant largement : Figure 6

FIGURE 6



Après incubation, on prélève dans le dernier tube à croissance partielle pour réensemencer une nouvelle gamme et ainsi de suite. Au bout d'un certain nombre de passages, la CMI augmente. A chaque passage, on sélectionne en effet les bactéries qui sont capables de croître dans une concentration d'antibiotique supérieure au reste de la population : la partie droite de la courbe de GAUSS. On finit par obtenir une population résistante.

FIGURE 7



Le nombre de passages nécessaires pour obtenir une résistance donnée, (par exemple 100 fois la CMI initiale), est considéré comme une indication de la vitesse d'acquisition de la résistance à l'antibiotique considéré.

Mais ceci est une technique aveugle, peu appréciée des généticiens. En effet, on travaille sur des populations complexes comportant non seulement des mutants, mais aussi des bactéries normales en état de survie, de sorte que cette technique ne permet pas une analyse précise des phénomènes mutationnels.

## 2) Technique en milieu gélosé :

On coule dans une boîte de Pétri une gélose contenant une concentration élevée d'antibiotique. La surface de cette gélose estensemencée avec une grande quantité de bactéries (suspension épaisse ou culot de centrifugation).

S'il existe une bactérie résistante dans la population, on observe le développement d'une colonie.

L'expérience peut être réalisée avec une série de boîtes de gélose contenant des quantités croissantes d'antibiotiques.

Une variante très commode est la technique des gradients de SZYBALSKI. On coule dans une boîte de Pétri, inclinée, une gélose contenant une concentration importante d'antibiotique.

Après solidification, on rétablit le niveau avec une gélose sans antibiotique.

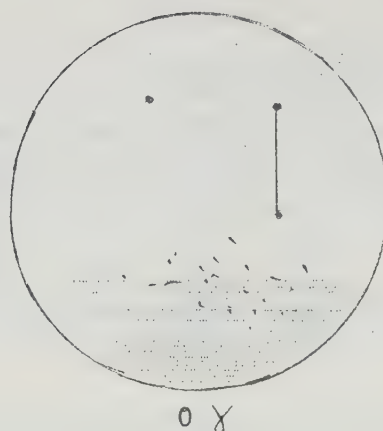


L'antibiotique se répartit en donnant dans la gélose un gradient de concentration à peu près arithmétique allant de la concentration de la gélose initiale à zéro.

Cette technique est d'ailleurs très souple : on peut compléter en effet par de la gélose contenant une concentration choisie d'antibiotique et obtenir ainsi une échelle différente de 100 à 80 par exemple au lieu de 100 à 0.

On ensemence massivement sur toute la surface de la gélose ou en une strie. Après incubation, on voit la presque totalité de la culture arrêtée à une certaine limite et des colonies isolées croître au-delà sur les concentrations plus élevées. Ces colonies peuvent ensuite être étirées vers les hautes concentrations pour voir jusqu'où elles poussent.

FIGURE 9



## II) ETUDE DU PHENOMENE :

La survenue d'individus résistants dans une population bactérienne telle que nous venons de la décrire correspond bien à une mutation. Nous en avons, en effet, des preuves génétiques et d'autre part, le phénomène a tous les caractères reconnus aux mutations.

### A) Preuves génétiques :

De très nombreuses expériences de génétique bactérienne ont montré le rôle des gènes comme supports des caractères de résistance. Ces caractères se montrent, en effet, dans ces expériences, analogues à tous les caractères transmissibles, c'est-à-dire qu'ils peuvent être transmis par transformation, transduction, et recombinaison génétique.

### B) Analyse des caractères du phénomène :

Le phénomène a tous les caractères reconnus aux mutations : rareté, spontanéité, discontinuité, stabilité, spécificité, indépendance.

Analysons successivement ces différents caractères :

#### a) rareté :

Dans les expériences précédentes faites en milieu gélosé, on ne constate guère que deux à trois colonies de résistants sur les boîtes mais encore à condition d'avoirensemencé un grand nombre de bactéries environ  $10^{10}$  - soit 10 milliards.

Pour évaluer cette fréquence, deux chiffres sont habituellement utilisés qu'il ne faut pas confondre : le pourcentage de mutants que l'on peut observer dans une population à un moment donné et le taux de mutation.

Le pourcentage de mutants résistants peut varier considérablement d'un moment à l'autre ; il donne qu'une idée très imparfaite de la fréquence réelle de la mutation.

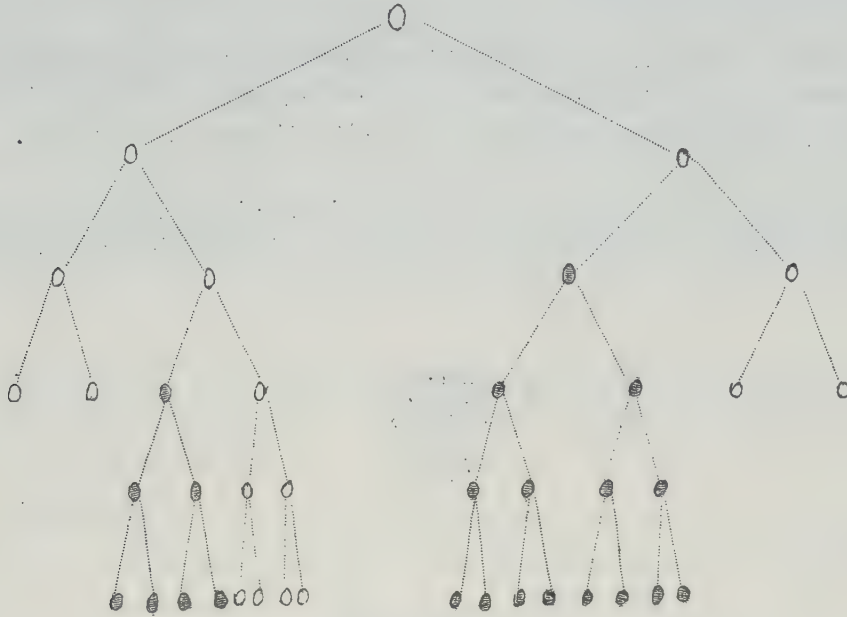


FIGURE 10

Il est évident que selon le moment où s'est produite la mutation, le nombre de mutants constatés lors de l'examen de la population sera très différent.

Le taux de mutation est la probabilité pour qu'une bactérie donnée subisse la mutation considérée dans l'intervalle de deux divisions.

Pour le déterminer, il faut compter les mutants à chaque génération, ce qui est délicat à réaliser et n'a été fait que dans de très rares cas. Il s'échelonne entre  $10^{-6}$  et  $10^{-10}$ .

Ce taux de mutation est une constante de la souche. Au contraire, le pourcentage de mutants observés est très variable et dépend du taux de mutation, de l'importance de l'inoculum (contient ou non déjà des mutants) du moment où survient la mutation au cours de la multiplication, éventuellement du milieu (qui peut ou non favoriser les mutants).

Cependant la répétition de la détermination du pourcentage de mutants pour une souche donnée permet de parler de fréquence habituelle des mutants résistants. C'est ce chiffre que l'on donne habituellement

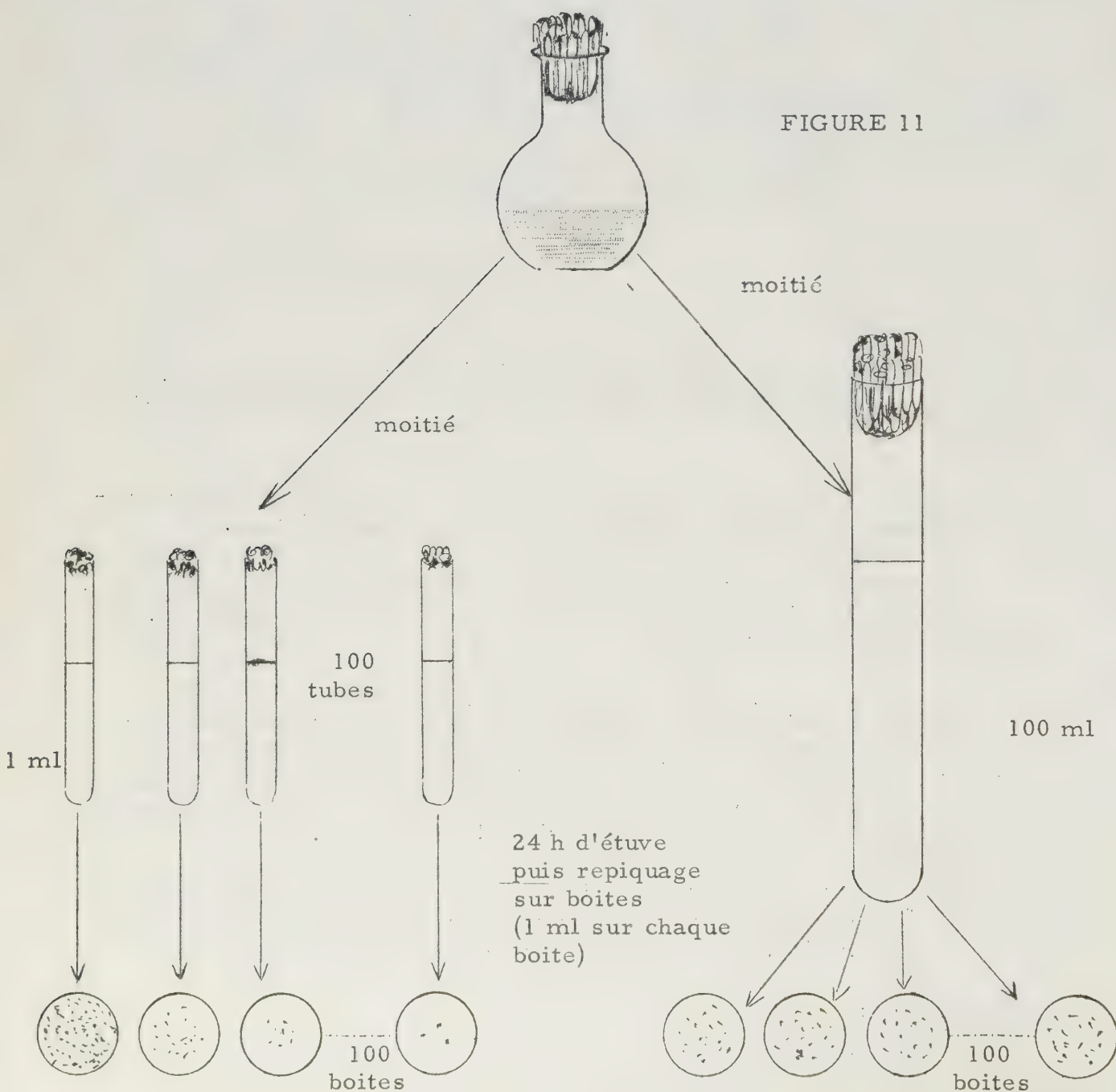
#### b) Spontanéité :

Le plus grand caractère de la mutation est de se produire en dehors de la présence de l'agent sélecteur, d'être spontanée et non induite.

En est-il bien ainsi de l'apparition des bactéries résistantes ? Ceci n'est pas évident à priori puisque c'est en général en présence d'antibiotique qu'on les obtient. Aussi a-t-on pu penser tout d'abord à des phénomènes d'accoutumance.

Vers 1950, on a cherché à prouver cette spontanéité, c'est-à-dire à démontrer que l'apparition de la résistance n'est pas induite par l'antibiotique, lequel joue seulement le rôle d'agent sélecteur.

La démonstration de ce fait a d'abord été fournie par des tests statistiques dont le principal est le test de fluctuation de LURIA et DELBRUCK.



L'expérience schématisée sur la figure ci-dessus, consiste à diviser en deux parties égales un volume donné (200 ml) de bouillon ensemencé : 100 ml sont versés dans un unique tube ; les 100 autres ml sont répartis dans 100 tubes à hémolyse à raison de 1 ml par tube.

L'ensemble est placé 24 heures à l'étuve. Le contenu de chaque tube à hémolyse est étalé ensuite sur la surface d'une gélose contenant une quantité inhibitrice d'antibiotique ; de même le contenu du grand tube est étalé sur une centaine de boîtes de la même gélose avec antibiotique à raison de 1 ml par boîte.

Si l'apparition de la résistance dépend de la présence d'antibiotique, on doit à peu près avoir le même nombre de résistants pour toutes les boîtes, quel que soit le lot.

Si au contraire, elle se fait indépendamment de l'antibiotique, spontanément, elle apparaîtra à un moment quelconque de la suite des divisions. Dans ce cas, dans le tube de 100 ml, les résistants se seront répartis uniformément et leur nombre sera à peu près égal dans toutes les boîtes issues de ce tube. Dans la série de tubes à hémolyse, au contraire, le nombre des résistants sera différent d'un tube à l'autre car il n'y a aucune raison pour que l'apparition de la résistance se soit faite au même moment dans chacun d'eux. On obtiendra donc sur la série de boîtes correspondantes un nombre très variable de colonies d'une boîte à l'autre. C'est précisément ce que l'on observe.

- La méthode des répliques de LEDERBERG est peut-être encore plus convaincante : elle démontre l'isolement direct d'une bactérie résistante à partir d'une population sensible sans aucun contact avec l'antibiotique. - Figure - 12.

On ensemence la gélose d'une boîte de Pétri avec une population sensible de l'ordre de  $10^9$  bactéries. Après culture, on "réplique" cette nappe grâce à un tambour de velours sur une gélose contenant une concentration inhibitrice de l'antibiotique en ayant soin de repérer la position géographique des deux boîtes.

Il apparaît après incubation sur cette boîte une ou deux colonies résistantes.

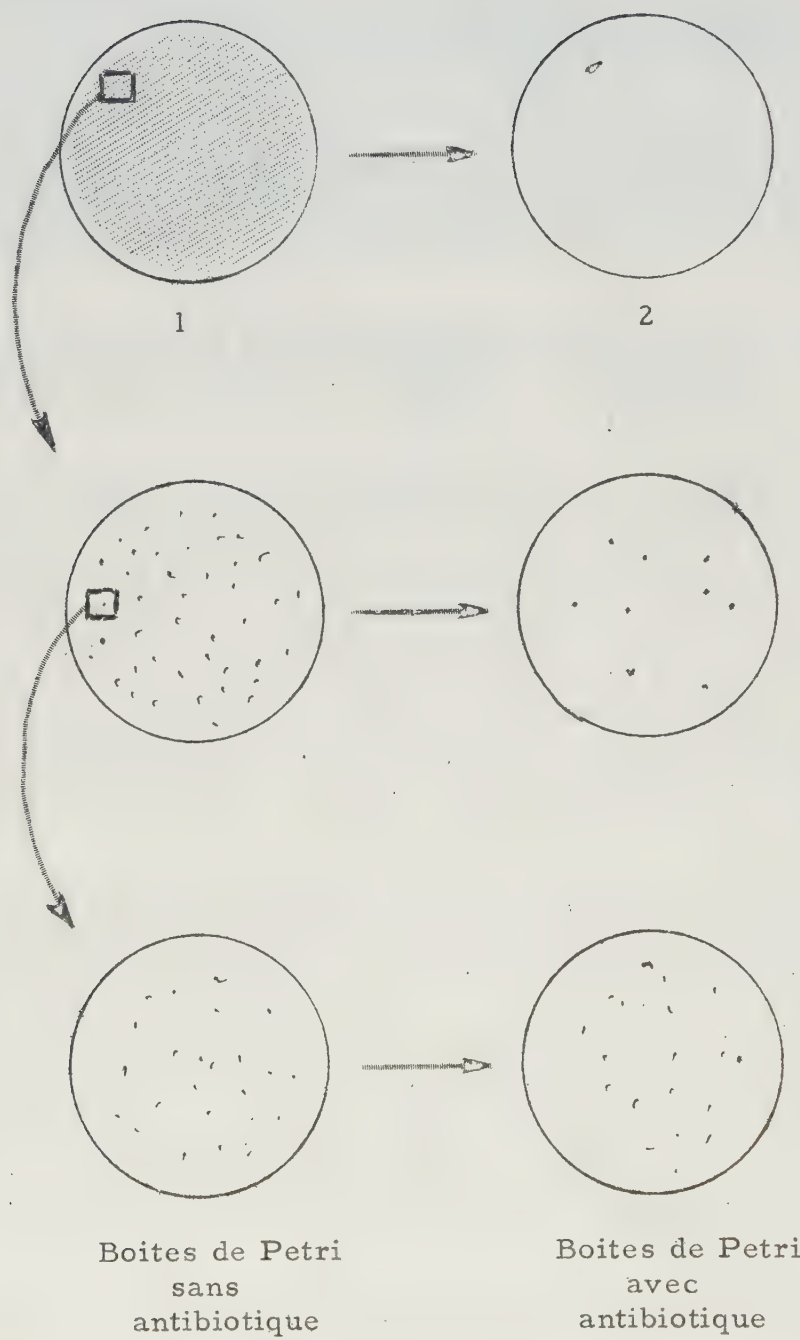


FIGURE 12 : Méthode des répliques de LEDERBERG

En superposant les deux boîtes, on peut repérer exactement l'endroit où se trouve, sur la boîte 1, les germes résistants qui ont donné naissance à la colonie sur la boîte 2.

On prélève les bactéries présentes à cet endroit, on en fait une suspension diluée que l'on étale sur une boîte sans antibiotique. Après incubation, des colonies se développent. Une nouvelle réplique montre qu'un grand nombre de ces colonies sont des résistantes.

Après quelques passages successifs, on obtient uniquement des résistants. On a ainsi isolé une population résistante sans aucun contact avec l'antibiotique.

### c) Discontinuité : les types de résistance :

" La modification apportée par une mutation ne s'effectue pas à travers une série continue de formes intermédiaires, mais brusquement, en une seule étape. La différence entre le type mutant et le type sauvage est souvent une différence de tout ou rien. Dans d'autres cas, il faut une série de paliers successifs comportant chacun une mutation nouvelle, pour réaliser le type extrême".

C'est effectivement ce que l'on observe pour l'apparition de la résistance, mais il y a lieu, de ce point de vue, de distinguer ici plusieurs "types de résistance" selon les antibiotiques.

#### - Résistance obligatoire en un seul échelon : - Figure 13-

Dans certains cas, une seule mutation est capable de porter la CMI de la bactérie à un niveau très élevé, parfois plus de cent fois la CMI initiale et ceci sans intermédiaire : la bactérie peut être soit sensible, soit complètement résistante.

Si l'on ensemence largement, selon la technique que nous avons décrite ci-dessus, une série de boîtes de gélose contenant des concentrations croissantes d'antibiotique, le résultat pour un antibiotique de ce type est le suivant : -

Pour des concentrations supérieures à la CMI et jusqu'à des concentrations très élevées (plus de 100 fois) on observe la présence d'un petit nombre de colonies. Repiquées et étudiées, toutes ces colonies présentent un taux élevé et semblable de résistance quelle que soit la boîte sur laquelle elles ont

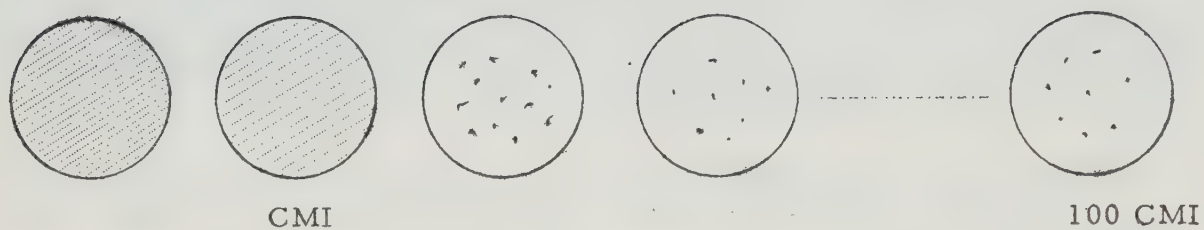


FIGURE 13 : Résistance obligatoire en un seul échelon

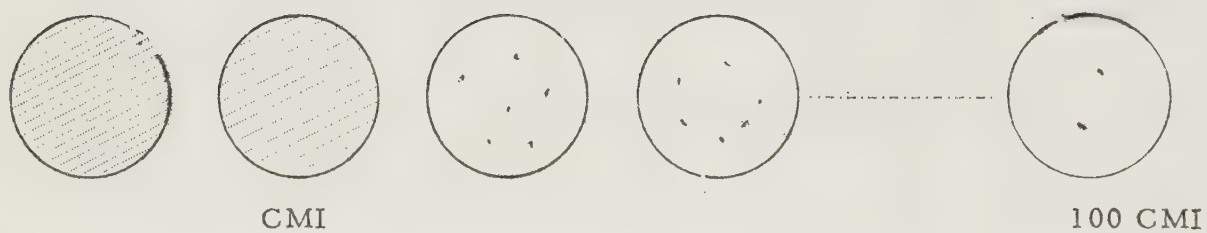


FIGURE 14 : Résistance en un seul échelon de type facultatif.

été prélevées. Autrement dit, toutes ces colonies ont le même niveau de résistance, niveau d'emblée très élevé. Le phénomène est donc très discontinu.

Mais ceci n'est qu'un premier "type" que l'on appelle résistance obligatoire en un seul échelon.

D'autres types sont observés, tout aussi discontinus d'ailleurs :  
 - Résistance en un seul échelon de type facultatif : -(Figure 14 ).

Sur les boîtes de la gamme, on peut observer des résultats proches des précédents mais différents par le fait qu'aux concentrations immédiatement supérieure à la CMI le nombre de colonies est plus grand qu'aux concentrations beaucoup plus élevées.

Parmi les colonies présentes sur ces boîtes, certaines montrent une résistance maximum (comme ci-dessus) mais d'autres ont une résistance intermédiaire. Si l'on étudie la descendance d'une colonie de ces mutants intermédiaires de la même façon, on pourra obtenir des mutants de titre élevé. Ce type de résistance est dit résistance à un échelon de type facultatif : la résistance maximum peut toujours être obtenue en une seule mutation, mais ce n'est pas obligatoire.

Il est dit encore de type Streptomycine car on l'observe avec cet antibiotique. On le rencontre aussi avec quelques souches d'Entérobactéries vis-à-vis des Polypeptides cycliques (Polymyxines).

C'est un type de résistance redoutable si le taux de mutation est élevé. Il explique que l'on sélectionne facilement in vivo des mutants résistants à la Streptomycine.

- Résistance à Multiples échelons :

Pour les antibiotiques vis-à-vis desquels s'observe ce type de résistance, on n'obtient pas le plus souvent au premier essai (toujours sur la série de boîtes) des résistants de taux élevé, mais seulement une assez grande proportion de bactéries capables de croître dans des concentrations deux à quatre fois supérieures à la CMI initiale.

Secondairement, à partir de la descendance d'une de ces colonies, on pourra isoler des mutants d'un niveau supérieur et ainsi, d'échelon en échelon, on pourra arriver à une résistance élevée.

Telle est la résistance en multiples échelons dite encore résistance "type Pénicilline". Elle se rencontre aussi avec la Méthicilline, l'Ampicilline, la Néomycine, la Kanamycine, les Tétracyclines, le Chloramphénicol et les antibiotiques du groupe de la Streptogramine.

Avec tous ces antibiotiques, on n'obtient jamais d'emblée le niveau de résistance le plus élevé.

Le danger clinique est fonction de la fréquence de ces différentes mutations et du niveau de résistance conféré par le premier échelon qui peut se situer au-dessous ou au-dessus des concentrations humorales.

Avec les antibiotiques ci-dessus, la fréquence est faible car le premier échelon est inférieur aux concentrations humorales. Pour tous ces antibiotiques, la sélection de mutants résistants in vivo est rare, voire exceptionnelle ; elle ne s'observe pratiquement pas pour la Pénicilline.

#### - Résistance en peu d'échelons :

Ce type de résistance est une variante du type ci-dessus. Mais ici un petit nombre de mutations seulement conduit au niveau le plus élevé et le premier échelon peut déjà soustraire la souche aux taux thérapeutiques.

L'importance pratique est grande : avec les antibiotiques de ce type, la sélection in vivo d'un mutant résistant est possible. C'est le cas des Macrolidés, de la Novobiocine par exemple.

Quel que soit le type de résistance observé, on voit que l'acquisition de la résistance est bien un caractère discontinu, la mutation pouvant porter sur un gène unique (Streptomycine) ou sur plusieurs gènes dont les effets s'additionnent (Pénicilline).

#### d) Stabilité :

La résistance acquise par mutation est héréditaire : la bactérie la transmet à sa descendance. Le "clone" issu d'une telle bactérie mutée peut être repiqué pendant de nombreuses générations dans un milieu sans antibiotique, sans perdre sa résistance, ce que l'on peut vérifier à ce moment en le cultivant sur milieu avec antibiotique.

Toutefois, comme pour toute mutation, des mutations reverses, sont possibles : toute population résistante contient aussi des éléments sensibles en faible proportion mais ces individus sensibles sont difficiles à déceler

puisque l'on ne dispose pas d'agent sélecteur, sauf si la mutation vers la résistance s'accompagne d'une autre modification (aspect des colonies, pigmentation...) comme c'est parfois le cas.

Les taux des mutations réverses peuvent d'ailleurs être très élevés par exemple pour les Staphylocoques résistants au Chloramphénicol ; ceci est un facteur d'équilibre des populations bactériennes.

#### e) Spécificité et indépendance :

En général (mais sans que ce soit une règle absolue), les mutations différentes affectant une même souche bactérienne sont spécifiques et indépendantes les unes des autres.

- Spécifiques : chacune affecte un caractère déterminé, à l'exclusion de tout effet sur des caractères dépendant d'autres mutations.

- Indépendantes : Le fait, pour une bactérie donnée, de subir une mutation donnée ne modifie pas sa capacité (sa probabilité) de subir une autre mutation affectant un autre caractère.

Statistiquement, cette indépendance se traduit par le fait que la probabilité, pour une bactérie, de subir simultanément deux mutations distinctes est le produit des probabilités individuelles de ses mutations (JACOB).

Ceci se traduit, en matière de résistance, par les faits suivants :

- une mutation vers la résistance à un antibiotique modifie ce seul caractère et aucun autre : morphologie, caractères culturels, pouvoir pathogène sont inchangés.

- la probabilité d'une mutation double portant sur deux antibiotiques à la fois est extrêmement faible : c'est une des justifications des associations d'antibiotiques.

Cependant, tout en étant exacts dans la majorité des cas, ces faits méritent quelques précisions : il n'est pas exceptionnel en effet, que certaines modifications accompagnent la mutation vers la résistance ; en voici quelques exemples :

- les Staphylocoques résistants "intrinsèques" aux Pénicillines cultivent en petites colonies transparentes poussant mal.

- Les Staphylocoques mutants Kanamycine - résistants ont aussi de petites colonies.

- Il en est de même des Colibacilles résistants au Chloramphénicol.

- Les bacilles tuberculeux résistants à l'Isoniazide manifestent un pouvoir

pathogène expérimental très diminué.

- Le taux de croissance des mutants de titre élevé est souvent inférieur à celui des bactéries sensibles.

Ses modifications qui accompagnent la mutation vers la résistance ne correspondent sans doute pas à une mutation simultanée mais sont probablement la conséquence de la mutation responsable de la résistance. Nous en avons la preuve pour la résistance intrinsèque des *Staphylocoques* aux Pénicillines dont nous avons donné plus haut l'explication biochimique.

D'autre part, le phénomène de résistance croisée constitue une autre exception apparente à la règle de l'indépendance des mutations.

En effet, une bactérie résistante à un antibiotique peut l'être devenue simultanément à d'autres. Mais ceci ne se voit qu'à l'intérieur des familles et par conséquent ne constitue probablement pas une exception à cette règle de l'indépendance des mutations.

Cette résistance croisée n'est pas toujours complète pour tous les membres de la famille. Dans certains cas, elle n'est que relative.

Surtout, il n'est guère possible d'en donner un tableau complet et définitif. Toutes les espèces, et parfois toutes les souches d'une même espèce ne se comportent pas de la même façon.

#### Schématiquement :

##### - Pénicillines-Céphalosporines :

La résistance chromosomique à la Pénicilline est croisée pour toutes les Pénicillines et Céphalosporines. Il s'agit de la résistance intrinsèque dont nous avons parlé pour les *Staphylocoques*.

##### - Oligosaccharides :

Les antibiotiques de cette famille se répartissent en cinq groupes selon leurs affinités chimiques :

- 1- Streptomycine et Dihydrostreptomycine
- 2- Néomycine B, Néomycine C, Framycétine
- 3- Paromomycine, Caténuline, Hydroxymycine, Aminosidine
- 4- Kanamycine
- 5- Gentamycine.

Il existe entre ces cinq groupes des phénomènes de résistance croisée, de type chromosomique, mais assez difficiles à schématiser. Les règles habituelles sont les suivantes :

- les mutants résistants à la Streptomycine restent le plus souvent sensibles aux antibiotiques des autres groupes (Néomycine-Paromomycine-Kanamycine-Gentamycine) ; cependant cette règle est loin d'être absolue et un certain nombre de mutants Streptomycine résistants ont une sensibilité très diminuée aux autres Oligosaccharides.

- Les mutants résistants à la Kanamycine, à la Néomycine ou à la Paromomycine manifestent une résistance croisée de niveau à peu près égal entre ces différents produits. Ils sont aussi résistants à la Gentamycine. Ils sont en général résistants à la Streptomycine, quoiqu'à un niveau souvent plus faible, mais il y a des exceptions: des mutants de faible niveau peuvent avoir conservé leur sensibilité à la Streptomycine.

- Les mutants résistants à la Gentamycine sont résistants aux autres Oligosaccharides, à un niveau identique ou supérieur pour Néomycine, Kanamycine, Paromomycine, à un niveau généralement faible pour la Streptomycine.

- Tétracyclines :

Résistance croisée entre elles

- Macrolides-Synergistines-Lincomycine :

Les mutations chromosomiques entraînent en général une résistance croisée entre les Macrolides, les Synergistines et la Lincomycine mais à des degrés divers suivant les échelons (CHABBERT).

Cette résistance est de peu d'importance en clinique.

- Polymyxine-Colistine :

Résistance croisée.

- Les autres antibiotiques se comportent de façon indépendante.

Il est important de souligner que toutes ces données relatives aux résistances croisées ne sont valables que pour la résistance chromosomique.

### III) MECANISME BIOCHIMIQUE DE LA RESISTANCE CHROMOSOMIQUE :

D'après ce que l'on sait actuellement, la résistance chromosomique ne s'exprime pas par la sécrétion d'enzyme inactivant l'antibiotique mais par divers mécanismes de tolérance.

Les mutations chromosomiques semblent porter sur des enzymes agissant au niveau du site d'ation de l'antibiotique. C'est ainsi que la résis-

tance chromosomique aux Pénicillines porte, nous l'avons dit, sur la transpeptidase qui intervient au stade terminal de la synthèse de la paroi bactérienne.

Ceci n'est peut-être d'ailleurs pas absolu. La Pénicillinase de *B. subtilis* est probablement d'information chromosomique. Par ailleurs, pour le Chl'oramphénicol, il existe un mécanisme d'inactivation de la drogue qui est d'information chromosomique. L'inactivation est la conséquence du détachement du radical branché sur la chaîne latérale ; cette modification de la molécule ne serait d'ailleurs pas de nature enzymatique.

#### IV IMPORTANCE ACTUELLE DE LA RESISTANCE CHROMOSOMIQUE :

Jusqu'il y a peu de temps, la mutation chromosomique était le seul mécanisme connu susceptible d'expliquer l'apparition de souches bactériennes résistantes. Ces dernières étaient toutes considérées comme la conséquence de telles mutations suivies de sélection par l'antibiotique.

Actuellement ce mécanisme semble en clinique, d'importance mineure. Il est vraisemblable qu'il ne rend compte que de 10 p 100 des souches résistantes rencontrées en bactériologie clinique. Il ne peut d'ailleurs expliquer tous les faits observés.

Cependant, en matière de résistance aux Pénicillines et aux Céphalosporines, le phénomène prend actuellement de l'importance pour le Staphylocoque. Les Staphylocoques résistants aux Pénicillines semi-synthétiques du groupe Méthicilline, Oxacilline et aux Céphalosporines sont en effet des mutants chromosomiques.

## RESISTANCE DUE A DES FACTEURS EXTRA-CHROMOSOMIQUES

-----

D'importance beaucoup plus grande en clinique apparaît actuellement la résistance due à des facteurs extrachromosomiques.

L'existence chez les bactéries de déterminants génétiques extrachromosomiques, constitués de fragments d'acide desoxyribonucléique intracytoplasmique pouvant se répliquer indépendamment du noyau a été établie en 1958 par JACOB et WOLLMAN. Ils sont dénommés Plasmides et Episomes. Les Episomes peuvent avoir deux positions : l'une autonome en dehors du chromosome, l'autre intégrée dans celui-ci. Les Plasmides au contraire, ne s'intègrent jamais au chromosome. Ces Episomes et Plasmides peuvent être perdus spontanément par la bactérie qui les possède. On peut aussi les supprimer expérimentalement par traitement des bactéries par les colorants d'acridine ; les sels d'acridine, en effet inhibent la replication des Plasmides à des concentrations qui ne modifient pas la replication du chromosome, ce qui permet de les distinguer de celui-ci.

Les bactériophages tempérés, le facteur sexuel F spécifique des bactéries "mâles", le facteur sporogène des Bacillus, les déterminants génétiques de la production des colicines sont de tels éléments extrachromosomiques.

On sait actuellement que des déterminants génétiques de cette nature sont susceptibles de provoquer la résistance des bactéries aux principaux antibiotiques, tant chez les Bacilles gram négatifs que chez le Staphylocoque.

Nous décrivons tout d'abord le phénomène chez les Bacilles gram négatifs, chez lesquels il a été découvert, puis nous envisagerons le cas du Staphylocoque.

## I) RESISTANCE EXTRACHROMOSOMIQUE CHEZ LES BACILLES GRAM NEGATIFS

La résistance chromosomique ne peut tout expliquer. Elle ne peut en particulier expliquer les faits suivants. Depuis une dizaine d'années, a vu apparaître en clinique des épidémies dues à des souches bactériennes d'emblée multirésistantes, c'est-à-dire présentant tout-à-coup une résistance simultanée à plusieurs antibiotiques. Ce fait est particulièrement net chez les Entérobactéries : Shigelles, Salmonelles, Colibacilles.

Il a été observé pour la première fois au Japon à partir de 1955 à propos des dysenteries bacillaires, au cours d'épidémies très mal contrôlées par les antibiotiques ; on observa, pendant ces épidémies que certains malades excrétaient des Shigelles sensibles, d'autres au contraire des souches multi-résistantes mais de même sérotype. Le même malade pouvait d'ailleurs éliminer les deux. L'administration d'un seul antibiotique à un malade pouvait être suivie de l'isolement d'une souche multirésistante. Or, un seul antibiotique ne peut sélectionner un mutant multirésistant, car ces mutants sont exceptionnels, nous l'avons vu. Les auteurs japonais (OCHIAI et AKIBA) ont découvert qu'il existait dans les selles des malades des colibacilles de même antibiotype. Ils ont émis l'hypothèse que la résistance des Colibacilles pouvait avoir été transférée aux Shigelles dans l'intestin des malades, à la manière d'une maladie infectieuse.

Ils ont vérifié cette hypothèse ; le simple mélange pendant quelques heures des cultures des deux bactéries, Colibacille multirésistant et Shigelle sensible, aboutit à l'isolement de Shigelles multirésistantes.

De nombreuses études ont été consacrées depuis à ce phénomène dont l'importance apparaît aujourd'hui primordiale. Elles ont abouti aux conclusions suivantes :

### 1) Le déterminant génétique de cette résistance est un élément extrachromosomique :

constitué d'acide désoxyribonucléique que l'on désigne sous le terme de Facteur de résistance ou Facteur R.

Il s'agit donc d'un Episome ou d'un Plasmide.

Certains auteurs dont WATANABE pensent avoir démontré la possibilité de son intégration au chromosome ; il s'agirait donc d'un Episome. Cependant ces faits sont contestés par d'autres pour lesquels le facteur R ne peut être pour l'instant qualifié que de Plasmide.

## 2) Transmission de bactérie résistante à bactérie sensible :

Le facteur R se transmet de bactérie à bactérie indépendamment du chromosome.

Cette transmission chez les bacilles gram négatifs se fait le plus souvent par simple contact, par conjugaison entre bactéries. Elle mérite bien ainsi son qualificatif "d'infectieuse".

Les études in vitro ont permis d'analyser le phénomène. Sa réalisation est habituellement très simple ; il suffit de mélanger les cultures en milieu liquide riche, de préférence en phase exponentielle, de la souche donatrice et de la souche réceptrice, à 37°C et à pH 7,4. Il est habituel de mettre environ cinq fois plus de bactéries réceptrices que de bactéries donatrices.

La transmission est très rapide : elle se fait dans les minutes qui suivent le mélange et lorsque l'on mélange un petit nombre de bactéries multirésistantes avec un grand nombre de bactéries sensibles, la majorité des bactéries sensibles acquièrent rapidement la multirésistance, ce qui indique que le facteur de résistance se réplique plus vite que le chromosome et indépendamment de lui, ceci contribue au caractère "épidémique" du phénomène.

L'analogie est ainsi très grande entre facteur R et bactériophages tempérés. Peut-être le facteur R dérive-t-il d'un bactériophage ? Toutefois, à la différence des phages, le facteur R n'a pas d'existence indépendante hors de la bactérie, c'est un symbionte intracellulaire obligatoire.

La transmission exige un contact entre bactéries. D'une part, en effet, elle exige la présence de bactéries vivantes des deux souches, donatrice et réceptrice ; aucun transfert n'a pu être obtenu avec des filtrats de cultures ou avec des systèmes acellulaires. D'autre part, la présence d'un bactériophage transducteur n'est pas indispensable. Par contre, le transfert peut être interrompu ou empêché par une agitation brutale du milieu ce qui démontre la nécessité du contact entre bactéries.

Ce contact, cette "conjugaison", ne requiert pas la présence de l'episome sexuel F : le transfert peut se produire entre bactéries F. C'est le facteur R lui-même qui gouverne cette conjugaison ainsi que la production de pili de type F.

On sait, en effet, que les bacilles gram négatifs peuvent posséder des appendices filamenteux différents des flagelles, les pili ou fimbriæ dont le rôle n'est pas entièrement élucidé. Il est établi cependant qu'une variété de pili, les pili de type F, sont sous la dépendance génétique du facteur sexuel F et sont l'apanage des bactéries mâles. Au cours de la conjugaison, l'extrémité des ces F pili se fixe sur la bactérie femelle et le transfert chromosomique se fait par le canal du pili.

Le facteur R est capable aussi d'induire la formation de pili type F indépendamment de l'épisome F et c'est par le canal de ces pili que se fait le transfert du facteur R.

L'agitation brutale des cultures brise ces pili et le transfert est interrompu ; il ne pourra reprendre que lorsque les F. pili auront été régénérés.

La fréquence du transfert varie selon les souches ; un des facteurs intervenant est l'ancienneté de "l'infection" de la bactérie donatrice. Cette dernière est d'autant plus "contagieuse" que son infection est récente. Lorsqu'une bactérie vient de recevoir un facteur R, elle le transmet à haute fréquence, presque 100 p 100. Mais après un certain nombre de divisions, la fréquence du transfert diminue pour tomber à environ 1 p 100. Il semble que ceci soit dû au fait que la plupart des R facteurs provoquent la formation de substances répressives, d'un "répresseur", qui inhibent la formation des pili de type F. Les bactéries nouvellement infectées ne contiennent pas encore de répresseur, la formation des F pili se fait à haute fréquence, de même le transfert, sous l'influence du facteur R. Plus tard, lorsque le répresseur s'accumule, la formation des F. Pili est inhibée, la fréquence du transfert diminue. Il importe de souligner que la transmission de la résistance extrachromosomique peut se faire entre espèces bactériennes différentes, parfois de familles très éloignées. Elle peut se faire, semble-t-il, entre toutes les Entérobactéries, mais aussi entre Entérobactéries et Vibrion cholérique, Pasteurella pestis, Pseudomonas, comme cela a été démontré. Cette transmission possible entre espèces bactériennes éloignées dans la classification oppose cette transmission des facteurs R. aux transferts chromosomiques.

A côté de cette transmission par conjugaison, on sait qu'il est possible aussi que le déterminant génétique de la résistance extrachromosomique soit transmis de bactérie à bactérie par l'intermédiaire d'un bactériophage, c'est-à-dire par transduction. Cette "maladie infectieuse" connaît ainsi deux modes possibles de transmission chez les bacilles gram

négatifs = la contagion directe est la plus fréquente mais elle n'exclut pas la contamination indirecte. Il faut signaler toutefois que ce transfert par transduction n'aboutit en général qu'à une transmission partielle de la résistance (à un seul antibiotique en général) : une fraction seulement du facteur R est ainsi transportée par le bactériophage.

### 3) Structure du facteur de résistance, facteur de transfert et caractères de résistance :

Le facteur de résistance est en fait un élément complexe comportant plusieurs déterminants génétiques : les caractères de résistance et le facteur de transfert.

- la résistance à un antibiotique donné est sous la dépendance d'un déterminant génétique spécifique, fraction du facteur de résistance, que l'on appelle "caractère de résistance" ou "marqueur de résistance". A l'heure actuelle, six caractères de résistance ont été mis en évidence déterminant la résistance aux antibiotiques suivants (chaque caractère de résistance est désigné par l'initiale de l'antibiotique correspondant) :

- A : résistance à l'Ampicilline (production de Pénicillinase)
- S : résistance à la Streptomycine
- K : résistance à la Kanamycine et à la Néomycine (sans résistance croisée avec la Streptomycine)
- C : résistance au Chloramphénicol
- T : résistance aux Tétracyclines
- Su : résistance aux sulfamides.

Jusqu'ici, il n'a pas été possible de démontrer le transfert de la résistance à d'autres antibiotiques : Gentamycine, Polymyxines (y compris la Colistine), Furanes, Acide Nalidixique.

- d'autre part, les caractères de résistance sont incapables de se transmettre par eux-mêmes. Pour que le transfert ait lieu, il faut que leur soit associé un déterminant génétique supplémentaire, que l'on appelle le facteur de transfert : RTF (résistance Transfert Factor) ou Facteur "t".

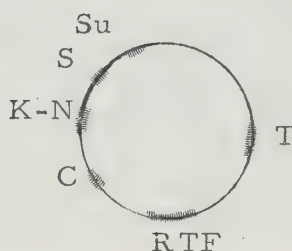
- un facteur de résistance R est ainsi composé de l'ensemble facteur de transfert et caractères de résistance. Un facteur de résistance complet dans l'état actuel de nos connaissances, comporte le facteur "t" et six caractères de résistance A. S. K. C. T. Su. ce que l'on écrit : t(A. S. K. C. T. Su).

Mais il est des facteurs de résistance incomplets, ne possédant que certains caractères de résistance, et non l'ensemble.

Ex : t (S. C. T.).

Sur le facteur R, facteur t et caractères de résistance s'enchainent selon un ordre probablement défini. On tente depuis quelques années d'établir la carte des caractères sur le facteur R comme on établit celle des gènes sur le chromosome.

Cette carte n'est pas encore établie de façon certaine. Elle n'est <sup>gu'</sup> pas hypothétique, WATANABE propose le modèle suivant, le facteur R étant comme le chromosome un fragment circulaire d'acide désoxyribonucléique.



Cet acide désoxyribonucléique constituant le facteur de résistance est d'ailleurs très vraisemblablement différent de celui du chromosome de la bactérie qui l'héberge, ainsi que le montrent des expériences utilisant la technique des gradients de densité en chlorure de césium. Cette technique permet en effet, de distinguer des acides désoxyribonucléiques dont la composition en bases puriques et pyrimidiques est différente.

4) Ces définitions étant posées, il importe encore de souligner plusieurs possibilités :

Plusieurs facteurs de résistance peuvent coexister dans une même bactérie.

- une bactérie peut posséder tout ou partie des caractères de résistance, sans le facteur de transfert. Une telle bactérie est résistante aux antibiotiques correspondants mais elle est incapable de transmettre sa résistance. Elle peut toutefois devenir contagieuse si un facteur de transfert lui est transmis par une autre bactérie.

- Inversement, le facteur de transfert peut exister isolément dans une bactérie qui ne possède aucun caractère de résistance. Une telle bactérie est sensible mais elle peut transférer son facteur t à une souche munie de caractères de résistance et alors recevoir ensuite de cette souche ces caractères.

Ces processus sont très importants dans l'organisme.

#### 5) Perte des facteurs et caractères de résistance :

Les bactéries multirésistantes peuvent perdre tout ou partie du facteur de résistance. Cette perte peut être spontanée ou provoquée expérimentalement.

##### - Perte spontanée :

Elle peut porter sur le facteur complet et cette perte totale peut se faire parfois à haute fréquence : il n'est pas rare qu'une souche résistante soit retrouvée sensible après un certain temps de conservation. Certaines espèces bactériennes perdent plus facilement que d'autres les facteurs de résistance.

Le plus souvent, la suppression spontanée n'est pas totale, mais porte seulement sur un ou plusieurs caractères de résistance. Cette perte spontanée partielle semble elle aussi de fréquence variable selon les espèces ; elle est élevée chez les *Salmonelles*, faible chez les *Colibacilles*, intermédiaire chez les *Shigelles*.

La bactérie qui a ainsi perdu quelques caractères est appelée Ségré-gant. Les caractères qui persistent dans les Ségré-gants se transfèrent aussi facilement que les facteurs complets pourvu que le facteur t soit présent.

Que la perte des caractères de résistance soit totale ou partielle, il n'y a pas possibilité de réapparition spontanée des caractères perdus. Leur réacquisition témoignerait d'une nouvelle infection.

A côté de cette suppression spontanée de certains caractères, il faut signaler la possibilité de passage à la sensibilité pour un antibiotique donné par mutation portant sur le caractère correspondant (points mutants). Ce phénomène diffère de la suppression pure et simple du caractère, décrite ci-dessus, par le fait que ces mutants sensibles peuvent, par mutation réverse, faire retour à la résistance.

##### - Suppression expérimentale :

Il est possible de supprimer expérimentalement les facteurs de résistance par culture de la bactérie en présence de colorants d'acridine. Ces produits ont en effet, la propriété d'inhiber la replication de l'acide désoxyribonucléique extrachromosomique à des concentrations qui n'entravent

pas la replication du chromosome.

L'effet peut en être augmenté par une irradiation préalable des bactéries aux ultraviolets. On admet que ce traitement a un effet de tout ou rien, c'est-à-dire qu'il provoque toujours la suppression totale du facteur de résistance, facteur t et totalité des caractères. On n'observe pas de ségrégation.

Cependant, différents facteurs de résistance peuvent être inégalement sensibles au traitement, de sorte que si une bactérie contient plusieurs facteurs de résistance, le traitement par les colorants d'acridine peut supprimer l'un sélectivement sans que l'autre disparaisse.

#### 6) Niveau de résistance :

Pour un même antibiotique, les caractères de résistance sont probablement multiples, chacun d'eux conférant à une bactérie des niveaux de résistance différents. Ainsi, ANDERSON a mis en évidence deux caractères de résistance différents pour la résistance à l'ampicilline, l'un conférant une résistance à 100 mcg/ml, l'autre à 1000 mcg/ml.

D'autre part, pour un même caractère de résistance, le niveau de résistance conféré peut varier selon la bactérie qui l'héberge.

#### 7) Importance clinique :

Ces phénomènes ont une portée considérable car ils peuvent expliquer, puisqu'ils ont lieu in vivo, l'apparition de résistance aux antibiotiques chez des bactéries pathogènes en l'absence de tout traitement par ces médicaments. La coexistence dans le tube digestif, par exemple, de bactéries pathogènes sensibles et de bactéries commensales multirésistantes peut aboutir à l'apparition de la résistance chez les bactéries pathogènes.

D'ailleurs, les faits cliniques rapportés ne se limitent pas aux dysenteries japonaises. De semblables ont été retrouvés en tous pays. Nous avons rapporté plus haut l'existence en France de plusieurs épidémies de Salmonelloses à germes résistants. Il est certain que la résistance clinique des bacilles gram négatifs qui est lentement en train de croître dans la majorité des pays est due en grande partie à ces facteurs de résistance transférables.

## II) CHEZ LE STAPHYLOCOQUE :

I) Chez le Staphylocoque aussi ont été mis en évidence des caractères de résistance extrachromosomiques et il semble bien en exister pour la plupart des antibiotiques.

- la production de Pénicillinase est gouvernée par un facteur extrachromosomique.
- différents facteurs extrachromosomiques gouvernent la résistance à la Streptomycine d'une part, à la Kanamycine-Néomycine d'autre part, sans résistance croisée entre ces deux groupes.

L'existence d'un facteur extrachromosomique pour la Gentamycine n'a pu être encore démontrée.

- la résistance au Chloramphénicol et aux Tétracyclines peuvent être aussi sous la dépendance de déterminants génétiques extrachromosomiques.
- nous retrouvons donc au total les mêmes caractères de résistance que pour les bacilles gram négatifs. Il faut y ajouter des facteurs de résistance aux Macrolides, qui constituent sans doute aussi pour ce groupe, le mode de résistance le plus fréquent. Mais cette résistance extrachromosomique aux Macrolides est complexe ; elle provoque des résistances croisées différentes des résistances chromosomiques, dont il est difficile de donner actuellement une schématisation précise. Ce que l'on peut dire, c'est que ces résistances se combinent pour former les phénotypes habituels suivants :

|                                      | <u>Erythro.</u> | <u>Oléando.</u> | <u>Spira.</u> | <u>Linco.</u> | <u>Pristinamycine</u> |
|--------------------------------------|-----------------|-----------------|---------------|---------------|-----------------------|
| - résistance dissociée<br>hétérogène | R               | S               | S             | S             | S                     |
| - résistance dissociée<br>homogène   | R               | R               | S             | variable      | S                     |
| - résistance double                  | R               | R               | R             | R             | S                     |

2) si donc l'existence et l'importance de la résistance extrachromosomique ne fait pas de doute chez le Staphylocoque, le mécanisme de sa transmission est différent de celui décrit chez les Bacilles gram négatifs.

Il n'a pas jusqu'ici été mis en évidence de transfert par conjugaison. Par contre, ces caractères de résistance sont transductibles et leur transfert par l'intermédiaire d'un bactériophage est parfaitement établi.

Ils sont en général transduits isolément ; c'est ainsi que l'on a pu obtenir la transduction par des phages tempérés des résistances à la Pénicilline (par production de Pénicillinase) à la Streptomycine, au Chloramphénicol, aux Tétracyclines, aux Macrolides (le transfert n'a pu être encore obtenu pour la résistance à la Kanamycine) ; mais dans certains cas une séquence plus complexe a pu être transportée par le phage, séquence correspondant à la production de Pénicillinase, résistante à l'Erythromycine et parfois aussi au Chlorure de mercure.

Fait capital, cette transduction peut se produire in vivo, NOVICK et MORSE ayant infecté des souris avec des Staphylocoques sensibles puis avec une souche résistante portant un bactériophage capable de transduire, ont observé que, dans les abcès rénaux, on retrouvait la première souche mais qu'elle avait acquis des résistances provenant de la deuxième.

Or, la plupart des souches de Staphylocoques sont lysogènes. Il est donc très probable qu'en clinique, il se produit aussi des échanges de caractères entre différentes souches de Staphylocoques.

### III) MECANISME BIOCHIMIQUE DE LA RESISTANCE

#### EXTRA-CHROMOSOMIQUE :

Le mécanisme biochimique de la résistance extrachromosomique est très certainement différent de celui de la résistance chromosomique.

Il paraît s'agir très souvent de la sécrétion d'un enzyme inhibiteur. Il en est ainsi pour la Pénicilline (Pénicillinase) pour le Chloramphénicol (Acétylase), pour la Streptomycine et la Kanamycine (Acétylase ou Phosphatase).

Pour les Macrolides, plusieurs auteurs ont décrit des phénomènes "d'induction" qui font penser qu'il pourrait en être de même, mais aucun enzyme inhibiteur n'a toutefois été mis en évidence à ce jour.

### IV) IMPORTANCE CLINIQUE DE LA RESISTANCE EXTRACHROMOSOMIQUE =

L'importance clinique de la résistance extrachromosomique est am-

plement démontrée, nous l'avons dit, tant chez le Staphylocoque que chez les Bacilles gram négatifs. Elle paraît rendre compte actuellement de 90 pour 100 environ des souches résistantes.

°

°

°

Tels sont les mécanismes de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Au terme de leur étude, il importe de noter cependant qu'un certain nombre de facteurs viennent heureusement atténuer dans une certaine mesure leurs effets et limiter un peu l'évolution vers la résistance.

Parmi ces facteurs d'équilibre, il faut citer :

- les mutations reverses
- l'existence que nous avons signalée de mutants résistants défectueux, défavorisés en l'absence de l'agent sélecteur qu'est l'antibiotique.
- la perte spontanée des facteurs de résistance extrachromosomiques laquelle peut se faire parfois à haute fréquence.
- la multiplication enfin des antibiotiques qui, bien qu'augmentant le nombre des agents de sélection, permet par ailleurs de varier leur usage.

=====



- V -

AUTRES ASPECTS CLINIQUES

DE LA RESISTANCE

= - = - = - = - =



## AUTRES ASPECTS CLINIQUES DE LA RESISTANCE

=====

Le phénomène de résistance bactérienne aux antibiotiques comporte encore d'autres aspects cliniques :

- celui de la sélection de souches résistantes chez un malade donné
- celui des échecs cliniques parfois observés d'un traitement antibiotique théoriquement adapté.

### I) SELECTION DE SOUCHES RESISTANTES IN VIVO :

Cette question comporte elle-même deux aspects :

I) la modification des flores microbiennes complexes sous l'influence des antibiotiques est un phénomène fréquent et bien connu.

Elle est variable selon l'antibiotique et les formes de traitement.

Les traitements buccaux par les Tétracyclines, le Chloramphénicol sélectionnent dans les selles les Entérobactéries résistantes (Protéus), les Pyocyaniques, les Moraxelles, les Staphylocoques résistants, les Levures.

Les traitements par la Pénicilline sélectionnent dans les voies aériennes les Entérobactéries et les Entérocoques.

Ces substitutions de flore ont parfois de graves conséquences : on connaît les troubles digestifs pouvant aller jusqu'à l'entérococolite dysentérique ; le plus souvent Staphylococcique, conséquence des traitements antibiotiques buccaux.

Dans les urines, lors d'infection urinaire à flore complexe, l'effet peut être très rapide et l'on peut constater parfois en quelques heures la modification de la flore sous l'influence du traitement.

2) Au cours d'une infection donnée, à germe bien défini, peut-on assister à l'évolution de la souche elle-même vers la résistance ?

La sélection d'un mutant résistant est un phénomène rare mais possible. Le fait est bien connu pour le bacille tuberculeux mais il est possible aussi avec d'autres bactéries et dépend de l'antibiotique utilisé.

Jamais observé en pratique avec les Pénicillines, très exceptionnellement avec le Chloramphénicol et les Tétracyclines, il peut l'être avec la Streptomycine, l'Erythromycine, la Novobiocine, la Fucidine, l'Acide Nalidixique, tous antibiotiques pour lesquels la mutation vers la résistance se fait en un échelon ou en peu d'échelons.

Par ailleurs, il est possible, nous l'avons vu, qu'une modification de la sensibilité de la souche initiale soit en rapport avec l'acquisition d'une résistance de type infectieux. Ceci fut le cas des dysenteries bacillaires au Japon qui ont été l'occasion de la découverte du phénomène. Au cours des Salmonelloses, nous avons en France des exemples précis où la souche responsable (Paratyphique B. surtout), initialement sensible, a acquis dans l'intestin du malade une résistance épidémique.

## II) ECHECS THERAPEUTIQUES :

Dans les meilleurs cas, un résultat clinique rapidement favorable est le témoin de l'efficacité du traitement antibiotique.

Il est vrai toutefois que nous connaissons parfois des échecs.

Pourtant la bactérie responsable a été isolée, sa sensibilité aux antibiotiques testée in vitro et le traitement prescrit en fonction de ces données.

Quelles peuvent être les raisons de ces échecs ?

Plusieurs hypothèses sont à soulever dans ces cas :

I) d'une part, pour qu'un traitement antibiotique soit efficace, il importe que l'antibiotique pénètre au niveau du foyer infectieux, au contact des bactéries, à une concentration suffisante.

Ce taux de l'antibiotique au niveau du foyer est conditionné en partie par le taux sanguin. Il est possible que la concentration sanguine de l'antibiotique soit inférieure à celle souhaitée en raison d'une mauvaise absorption, d'une posologie insuffisante, d'intervalles trop longs entre les injections ou les prises.

D'autre part, le siège du foyer infectieux, la structure anatomique de ce foyer, conditionnent aussi directement la pénétration de l'antibiotique au contact des bactéries. Il se peut ainsi que, malgré des taux sériques corrects, la concentration de l'antibiotique au niveau du foyer soit très insuffisante.

Tel est le cas des lésions abcédées, des collections purulentes qui réclament le plus souvent un geste chirurgical de drainage.

Tel est aussi le cas des infections urinaires greffées sur une lésion préalable de l'arbre urinaire pour lesquelles le simple traitement antibiotique est souvent inopérant.

Tel est parfois encore le cas des méningites. La concentration de l'antibiotique dans le liquide céphalo-rachidien est toujours très inférieure au taux sanguin, le  $1/10^{\circ}$  en moyenne pour beaucoup d'antibiotiques, le  $1/3$  en général pour le Chloramphénicol. Ce fait doit être pris en considération pour le traitement des méningites.

2) Mais dans certains cas, l'explication de l'échec est probablement à rechercher du côté de la bactérie. C'est le problème actuellement fort étudié de la "persistance bactérienne".

Cette notion n'est pas absolument nouvelle puisque ce terme de persistance bactérienne a été créé en 1957 par Mc DERMOTT pour désigner certains faits qui paraissaient liés à une "indifférence de la bactérie à la drogue".

C'est ainsi que parfois, in vitro, dans les études de bactéricidie, on s'aperçoit que le nombre de bactéries capables de survivre reste constant quel que soit le temps d'observation, quelle que soit la concentration en antibiotique.

On sait, par exemple, que les Pénicillines n'agissent pas sur les bactéries ayant terminé leur croissance.

Expérimentalement, in vivo, on a pu montrer que parfois les bactéries restent vivantes en présence d'une concentration élevée d'antibiotique.

On a pu, par exemple, inclure dans le péritoine de souris des disques de gélose contenant des micro-colonies bactériennes et observer l'effet du traitement. Ces disques s'entourent de tissu inflammatoire et l'on constate

que, sous traitement, le nombre de bactéries diminue tout d'abord puis reste stable. On peut alors vérifier par dosage que l'antibiotique est présent pourtant à doses élevées dans la gélose au niveau des bactéries ( WERNER - Mc CUNE - CHABBERT ).

Cette notion connaît actuellement un rebondissement considérable en raison notamment des études faites sur les valvules cardiaques endocardites (prélèvements d'autopsies mais aussi pièces d'exérèse) et les progrès de la chirurgie cardiaque nous ont permis d'avoir un matériel important dont on a fait l'étude anatomopathologique et bactériologique.

D'une part, on s'aperçoit que, très souvent, les bactéries se trouvent dans ces lésions groupées en micro-colonies.

Il faut noter qu'in vitro, on étudie habituellement des bactéries dispersées dans un milieu liquide ; or quelques études in vitro ont mis en évidence une plus grande résistance de ces micro-colonies aux antibiotiques et une action bactéricide plus lente, d'où la nécessité de traitements prolongés.

D'autre part, cette longue survie de certaines bactéries est due aussi très certainement à un état anatomique ou physiologique particulier de certaines d'entre elles et qui explique cette "indifférence à la drogue".

Des études faites depuis quelques années nous ont montré que la population bactérienne au niveau des lésions est hétérogène et qu'il y existe des bactéries différentes des bactéries normales sur lesquelles les antibiotiques n'agissent pas comme sur une bactérie normale, ce qui peut expliquer leur persistance et nos échecs.

Les bactéries ainsi présentes au niveau d'un foyer peuvent être au moins de trois types :

- a) des survivants de hasard comparables à ceux que nous observons dans les études bactéricides in vitro. Ce sont des bactéries normales qui ont échappé à l'action de l'antibiotique par le seul fait du "hasard".
- b) des bactéries au repos ou agées, en fin de croissance ou à croissance stoppée ou en surpopulation, bref, des bactéries dont la multiplication est limitée par l'environnement :

- soit par insuffisance nutritionnelle ou accumulation de substances toxiques.
- soit par suite des défenses de l'hôte, spécifiques ou non spécifiques,

mais ceci indépendamment de l'antibiotique et l'état est réversible par modification de l'environnement ; si on prélève ces bactéries et qu'on les cultive, on obtient des bactéries normales.

Ce sont en somme des bactéries " qui font le mort " devant l'antibiotique.

c) d'autres, au contraire, sont des bactéries modifiées, altérées, anormales.

Diverses lésions sont probablement possibles :

anatomiques, telles que lésions de la paroi ;  
ou physiologiques.

Dans certains cas, ces lésions sont probablement purement phénotypiques et ces bactéries reprendront leur croissance normale in vitro.

Dans d'autres cas, ces lésions sont probablement génotypiques : bactéries mutantes de la forme initiale.

On a pu isoler de tels mutants par hémoculture (rarement) mais plus souvent des pièces d'exérèse de chirurgie cardiaque.

Ce sont souvent des bactéries à morphologie particulière, extrêmement polymorphes, à croissance ralentie, à petites colonies, ayant perdu diverses fonctions : fermentations sucrées, croissance, aérobie, pigmentation, peut-être même leur sérotype.

Ce sont probablement des mutants qui ont perdu la possibilité de faire la synthèse d'un métabolite essentiel.

Il est possible que ces bactéries persistent, et soient sélectionnées, parce qu'elles ne possèdent plus le site d'action de l'antibiotique. Elles ont alors donc été sélectionnées par l'antibiotique. Il est possible aussi qu'elles soient sélectionnées par l'environnement.

=====



- VI -

CONSEQUENCES PRATIQUES

=====



## CONSEQUENCES PRATIQUES

-----

Dé l'étude de ces phénomènes de résistance des bactéries aux antibiotiques découlent quelques principes généraux concernant l'utilisation de ces médicaments.

### 1) l'indisation doit être justifiée :

L'évolution générale de nombreuses espèces bactériennes vers la résistance montre que les antibiotiques ne gardent leur efficacité que dans la mesure où on les utilise avec parcimonie.

Leur usage inconsideré aboutit à la sélection d'espèces résistantes chez le malade lui-même, avec parfois de graves conséquences (substitution de flores) et, d'une façon plus générale, dans l'ensemble d'une population.

Par ailleurs, comme toute médication active, les antibiotiques sont quelquefois responsables d'accidents toxiques.

Il est donc absolument injustifié de les prescrire sans discernement, à tout propos.

Certes, il n'est pas possible d'être très dogmatique en ce domaine, une infection bénigne pouvant parfois se compliquer. Il n'en reste pas moins que les antibiotiques ne doivent être prescrits qu'à bon escient.

### 2) Une antibiothérapie nécessite, pour être efficace, d'être adaptée :

Un tel traitement adapté demande un diagnostic précis, non seulement clinique mais bactériologique.

Certes, ce diagnostic bactériologique peut être fait parfois implicitement par la clinique : poser le diagnostic d'érysipèle, de scarlatine, c'est faire implicitement le diagnostic d'infection à Streptocoque A.

Si, comme dans cet exemple, le germe responsable est un germe resté sensible, le problème thérapeutique est simple.

- Mais, dans bien d'autres cas, il n'en va pas de même : une infection urinaire, une méningite, une septicémie peuvent être dues à de nombreuses bactéries différentes. Le diagnostic bactériologique précis, dont découle le traitement, ne saurait se passer des examens de laboratoire. Il est indispensable de les mettre en œuvre avant tout traitement.

Mais le simple diagnostic bactériologique ne suffit pas encore. En effet, dans la majorité des cas, on ne peut affirmer à priori la sensibilité du germe à tel ou tel antibiotique. Les phénomènes de résistance font que la sensibilité de cette souche peut être très différente de ce que les spectres théoriques des antibiotiques pouvaient laisser espérer.

Une étude, *in vitro*, est nécessaire et selon les cas, on pratiquera seulement les tests simples de bactériostase, ou, en cas d'infection sévère, de Septicémie notamment, les tests de bactéricidie.

Il n'est pas superflu de rappeler que ces tests doivent être pratiqué sur le germe responsable et non sur une souillure ou sur un banal saprophyte. La méconnaissance de ce fait est sans doute responsable d'un grand nombre de prétendus désaccords entre les résultats du laboratoire et de la clinique.

3) le choix de la posologie et de la voie d'administration sera guidé par le souci d'obtenir une concentration en antibiotique suffisante au niveau du foyer infectieux.

- le but d'un traitement général est d'obtenir dans le sang et les tissus une concentration suffisante, supérieure à la CMI du germe infectant et de la maintenir la plus constante possible. D'où la répartition des doses sur les 24 heures. Le choix entre voies parentérale et orale est fonction de la gravité de l'état du malade. La voie parentérale offre plus de sécurité quant à son absorption et son effet est plus rapide.

- un traitement local est parfois indiqué de façon à amener au niveau de la lésion, l'antibiotique à une concentration suffisante, dans une cavité infectée, pleurésie purulente par exemple ou dans les espaces sous-arachnoïdiens en cas de méningite.

#### 4) Utilité des associations d'antibiotiques :

L'étude des phénomènes de résistance fournit certaines bases à l'utilisation des associations d'antibiotiques.

Il est plusieurs raisons théoriques à l'utilisation de ces associations, qui peuvent se classer sous deux rubriques

- élargir le spectre antibactérien,
- agir mieux sur une bactérie donnée.

a) des associations d'antibiotiques sont souvent prescrites dans un souci d'élargissement du spectre, soit à titre de traitement d'urgence pendant la durée des investigations, en cas de maladie grave non encore diagnostiquée avec précision, soit pour traiter une infection mixte, à plusieurs germes, ou supposée telle. Telles nous sont proposées de nombreuses préparations commerciales.

ceci, en fait, n'a aucune base scientifique réelle : aucune association ne peut prétendre couvrir l'ensemble du monde bactérien ; toutes peuvent par conséquent sélectionner des souches résistantes. Bien souvent un résultat équivalent peut être obtenu avec un antibiotique à large spectre. Il ne faut pas oublier, de plus, qu'un traitement prescrit à l'"aveugle" risque de compromettre, parfois de façon définitive, la possibilité d'un diagnostic bactériologique.

b) Agir avec plus d'efficacité sur une bactérie donnée, au cours d'une infection définie, prévenir la résistance clinique, tel est le véritable but de l'utilisation des associations d'antibiotiques.

D'une part, l'association diminue les risques de sélection d'un mutant résistant, éventualité possible, nous l'avons vue, au cours du traitement par certains antibiotiques. La mutation chromosomique vers la résistance est un événement rare, atteignant environ une bactérie sur un milliard, et indépendant pour les antibiotiques de familles différentes. Les chances de sélection d'un mutant doublement résistant au cours d'un traitement par une association de deux antibiotiques deviennent donc extrêmement faibles 1 pour 10<sup>18</sup>. L'exemple du bacille tuberculeux est typique de ce point de vue. De même, des enquêtes faites dans des hôpitaux soumis à une "politique" d'utilisation des antibiotiques ont bien démontré l'efficacité des associations dans ce domaine. Il en est certainement de même, chez un malade donné, au cours d'une infection de longue durée.

D'autre part, la principale raison de prescrire une association est la recherche d'un effet synergique sur une bactérie donnée dans le traitement des infections graves - septicémies, endocardites, méningites - ou en cas de population hétérogène. Malheureusement, il est pratiquement impossible de prévoir quelle sera l'association efficace, la plus bactéricide, les différentes bactéries répondant de façon variable. Bien plus, il n'est pas toujours indifférent d'associer deux antibiotiques : l'effet peut être antagoniste. La plupart des associations commerciales font l'objet de ce point de vue, d'une publicité non méritée et leur usage est en général, à déconseiller.

On peut retenir toutefois, comme règle générale, que les associations des Pénicillines ou des Céphalosporines avec les oligosaccharides sont habituellement synergiques alors que les associations Pénicillines ou Céphalosporines avec le Chloramphénicol, les Tétracyclines ou les Macrolides sont souvent antagonistes, et doivent en principe être évitées.

Mais en pratique, le choix d'une association doit être guidé par les tests in vitro.

#### 5) Contrôle des taux humoraux en cours de traitement :

Enfin dans la surveillance du traitement d'une infection sévère, il faut souligner l'utilité, voire la nécessité parfois, de contrôler, par dosage, la présence d'un taux suffisant d'antibiotique dans le serum ou le liquide céphalorachidien en cas de méningite. Ces contrôles permettront éventuellement de modifier en conséquence la posologie ou la voie d'administration.

- VII -

- CONCLUSION -

=====



## - CONCLUSION -

- - - - -

L'isolement de plus en plus fréquent en bactériologie clinique de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques, les difficultés thérapeutiques soulevées par de telles infections et le nombre non négligeable d'échecs observés dans leur traitement nous ont conduit à étudier ce problème de la résistance bactérienne aux antibiotiques.

Notre étude comporte d'une part l'analyse des données de la littérature : de nombreux travaux sont actuellement consacrés à ce sujet : d'autre part, nous avons tenté de préciser la situation actuelle telle qu'elle se présente dans les hôpitaux parisiens par l'étude des souches bactériennes isolées au cours des trois dernières années au Laboratoire Central de l'Hôpital Claude BERNARD, hôpital spécialisé de maladies infectieuses, et celles isolées au cours des six derniers mois au Laboratoire Central de Microbiologie à l'Hôpital BEAUJON, hôpital général, non spécialisé. Cet ensemble représente 3538 souches bactériennes dont :

- 982 Staphylocoques,
- 2233 Entérobactéries et
- 271 Pseudomonas.

Nos résultats sont en accord avec ceux des différents auteurs : le nombre actuel des souches bactériennes résistantes est très important.

En effet, depuis l'introduction successive en thérapeutique des différents antibiotiques, la sensibilité des bactéries à ces drogues a beaucoup évolué, mais cette évolution a été inégale pour les différents groupes bactériens.

Le Staphylocoque est sans doute celui qui a manifesté le plus extraordinaire pouvoir d'adaptation. En milieu hospitalier, le nombre de souches multirésistantes est actuellement très élevé, rendant compte de la gravité

des staphylococcies contractées à l'hôpital. Les Pénicillines semi-synthétiques et les Céphalosporines, insensibles à la Pénicillinase du Staphylocoque, n'ont pas résolu le problème thérapeutique toujours reposé des infections dûes à ce germe.

Les bacilles gram négatifs (Entérobactéries, Pseudomonas, Moraxelles et Achromobacter) prennent actuellement une place de plus en plus grande en pathologie et les infections graves - septicémies, méningites - dûes à ces bactéries, autrefois considérées comme très peu pathogènes, sont maintenant fréquentes. Ces différents groupes bactériens comportent également un nombre élevé de souches multirésistantes, notamment les Pseudomonas, le groupe des Klebsiella-Entérobacter-Serratia et les Proteus.

D'autres bactéries par contre, ont peu évolué : Streptocoque A Pneumocoque, Méningocoque, Gonocoque à un moindre degré, Brucelles, Hémophiles bien que des variations de sensibilité aient été constatées pour certaines d'entre elles. Le Streptocoque D (Entérocoque) est par contre un Streptocoque résistant.

Deux facteurs principaux paraissent rendre compte de cette évolution des espèces bactériennes vers la résistance : le large usage des antibiotiques, facteur de sélection, et les possibilités de contamination maximale en milieu hospitalier et parmi lesquelles il faut inclure nos procédés actuels d'exploration et de réanimation, la simple pose d'un cathéter veineux constituant l'une des portes d'entrée les plus fréquentes de ces infections.

Ainsi avons-nous assisté depuis l'usage de l'antibiothérapie à un changement manifeste dans l'aspect clinique et l'étiologie des maladies infectieuses. Les infections causées par des bactéries restées sensibles (Streptocoque A, Pneumocoque) ont diminué de fréquence tandis qu'augmente actuellement la proportion d'infections graves causées par le Staphylocoque, l'Entérocoque et des bactéries autrefois réputées peu pathogènes, bactéries intestinales et Pseudomonas.

L'explication de la résistance bactérienne aux antibiotiques demande à être recherchée à la fois dans son mécanisme biochimique et dans son déterminisme génétique.

Du point de vue génétique, la résistance par mutation chromosomique, indépendante de l'antibiotique, a été le premier mécanisme connu, mais ce mécanisme ne rend compte sans doute que de 10 p 100 au maximum des

souches résistantes. Dans la majorité des cas, le support génétique de la résistance est un fragment d'acide désoxyribonucléique extrachromosomique, plasmide ou épisome, qui peut être transmis d'une bactérie résistante à une bactérie sensible, conférant alors à cette dernière le caractère de résistance correspondant. Ce transfert peut être réalisé de façon indirecte, par l'intermédiaire d'un bactériophage, "par transduction" mais aussi, chez les bacilles gram négatifs, directement de bactérie à bactérie par conjugaison. Ces "facteurs de résistance" se comportent ainsi comme de véritables agents infectieux et la transmission de la résistance peut se faire de façon "épidémique". Ces faits, dont la réalité in vivo est démontrée, sont d'une importance capitale.

La résistance bactérienne aux antibiotiques comporte encore d'autres aspects cliniques : modifications des flores commensales normales, conséquence bien connue mais parfois grave d'un traitement antibiotique, surtout problème difficile de l'échec clinique parfois observé d'un traitement antibiotique théoriquement adapté.

Plusieurs éventualités peuvent rendre compte de tels échecs, dont certains, il est vrai, restent mal compris : sélection d'un mutant résistant de la souche initiale, phénomène possible mais habituellement rare, insuffisance des taux humoraux et tissulaires de l'antibiotique, insuffisance d'apport de l'antibiotique au niveau du foyer infectieux en raison notamment des conditions anatomiques de ce dernier, mais aussi état particulier de certaines bactéries au niveau du foyer les rendant indifférentes à l'antibiotique (bactéries au repos, à croissance terminée, ou bactéries modifiées dans leur anatomie ou leur physiologie) ce qui explique leur "persistance".

°

°

°

Les conséquences pratiques de cet ensemble de faits doivent être les suivants :

- un usage raisonné et justifié des antibiotiques.
- l'utilisation de traitements antibiotiques adaptés, dont le choix doit être fondé sur une étude de la sensibilité in vitro de la bactérie responsable, ce qui suppose son isolement préalable.
- un contrôle éventuel des taux humoraux en cours de traitement.
- enfin la nécessité de remettre en vigueur de rigoureuses mesures prophylactiques de l'infection visant à diminuer les risques de contamination notamment en milieu hospitalier.

=====



VU et PERMIS d'IMPRIMER :

Le DOYEN de la FACULTE de MEDECINE

Le PRESIDENT de la THESE

G. BROUET

D. CHRISTOL

Le RECTEUR de l'ACADEMIE de PARIS

J. ROCHE



BIBLIOGRAPHIE

---



I - ABE H, GOTO S, SHINOZAKI, Kand KUWAHARA S.

transmission of Multiple Drug - résistance from Shigella to Aeromonas and Non-Agglutinable VIBRIO through conjugation  
J. of Ant. SER. A 20/2, 120-125, 1967

2 - ANDERSON E. S., DATTA N.

Résistance to Pénicillins and its transfer in Entérobactériaceae.  
The lancet, 407-409, 1965

3 - ANDERSON E. S.

Origine of transferable drug-résistance factors in Entérobactériaceae.  
Brit. Med. J. -2, 1289-1291, 1965

4 - ANDERSON E. S.

Facteurs de transfert et résistance aux antibiotiques chez les Entérobactéries.  
Ann de l'Institut PASTEUR Tome 112, 547-563, 1967

5 - ANDERSON E. and PERRET D.

Mobilisation of transduced Tétracycline résistance by this transfer factor in Salmonella Typhimurium and S. Typhi.  
Nature 214, 810-811, 1967.

6 - ASHESHOV EH.

Chromosomal location of the génetic éléments controlling Pénicillinase production in a strain of Staphylococcus Aureus.  
Nature 210/5038, p. 804-806, 1966.

- 7 - BARBER M., and GARROD L. P.

Antibiotic and chemotherapy E-S ;  
Livingstone LTD 1963

- 8 - BASTIN R., WORMS R., ACAR J. F.

Traduction clinique de la résistance hétérogène des Staphylocoques aux Pénicillines et Céphalosporines.  
Path. Biol. 15/23, 24, 1205-1211, 1967

- 9 - BENNER J., MICKLEWAIT J. S., BRODIE J. L., KIRBY W.

Natural and acquired resistance of Klebsiella-Aerobacter to Céphalotin and Céphaloridine.  
Proceedings of the Soc. for Exp. Biol. and Med.  
119 536-541, 1965

- 10 - BENNER J. and MORTHLAND V.

Méthicillin resistant Staphylococcus Aureus.  
The New England J. of med. 277, 678-680, 1967

- 11 - BOUANCHAUD D.

Recherche colorimétrique de l'estérification du Chloramphénicol par les Entérobactéries et les Staphylocoques porteurs de caractères de résistance transférables.  
Ann. Inst. PASTEUR 113, page 59-66, 1967

- 12 - BROWNSTEIN B. L., and LEWANDOWSKI L. J.

A mutation suppressing Streptomycin dependence.  
I) An effect on Ribosome Function  
J. Mol Biol. 25, page 99-109, 1967

- 13 - BULGER R.

In vitro activity of Céphalothin-Kanamycin and Methicilline-Kanamycin combinations against Méthicillin-résistant Staphylo. Aureus. The Lancet 7, 17-19, 1967.

- 14 - CANETTI G., LELIRZIN M.

Aspects actuels de la résistance primaire du Bacille tuberculeux  
Path. Biol. 15/23, 24, 1189-1195, 1967

- 15 - CHABBERT Y.A., BAUDENS J.G., GERBAUD G.R.

Variations sous l'influence de l'Acriflavine et transduction de la résistance à la Kanamycine et au Chloramphénicol chez les Staphylocoques. Annales Inst. PASTEUR T. 107, 678-690, 1964

- 16 - CHABBERT Y.A., BAUDENS J., ACAR J.F., GERBAUD G.R.

La résistance naturelle des Staphylocoques à la Méthicilline et à l'Oxacilline. Rev. Fr. Et. Clin. et Biol. 10/5 495-506, 1965

- 17 - CHABBERT Y.A., BAUDENS J.G.

Transmissible resistance to six groups of antibiotics in Salmonella infections. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1965

- 18 - CHABBERT Y.A., LE MINOR L.

Transmission de la résistance à plusieurs antibiotiques chez les "Entérobactériaceae"

La Presse Médicale 74/47, 2407-2410 et 74/48, 2479-2484, 1966

- 19 - CHABBERT Y.A., BAUDENS J.C.

Résistance des Staphylocoques aux Céphalosporines.

V. Congrès Inter. Chimiotherapy Vienne 1/2, 401-404 1967

- 20 - CHABBERT Y.A. BAUDENS J.C. BOUANCHAUD

Résistance extra-chromosomique chez les Entérobactéries et les Staphylocoques. Symposium Soc. Franc. de Microbiol Path. Biol. 15/23-24 1173-1178, 1967

- 21 - CHABBERT Y.A., BAUDENS J.C.

La Pripinamycine et ses relations avec les Macrolides et la Lincomycine.

Sem. Inter. consacré à l'antibiothérapie antistaphylococcique par la Pripinamycine.

Rev. de Med. 10, 625-628, 1968

- 22 - COHEN M., SWEENEY H., LEITNER F.

Température sensitive Repression of Staphylococcal Pénicilline, Science 149/3686, 877-879, 1965

- 23 - COLE M., SUTHERLAND R.

The role of Penicillin Acylase in the resistance of Gram negative Bacteria to Penicilline J. Gen. Microbiol, 42, 345-356, 1965.

- 24 - COLLEY E. W., coll.

Méthicillin-Resistant Staphylococci in a général Hospital  
The Lancet p. 595-597, 1965

- 25 - COURTIEU A. L., GUILLERMET F., LONGERAY C., MAKAL G.,  
CHABBERT Y. A.

Fréquence des Staphylocoques présentant une résistance hétéro-  
gène à la Méthicilline et à l'Oxacilline en milieu hospitalier  
Ann. Inst. PASTEUR 107, 691-697, 1967 .

- 26 - DARRELL J. H., HURDLE D. F.

Identification and clinical significance of a Klebsiella Species  
in chest infections  
J. of Clin Path 17, 617-621, 1967.

- 27 - DATTA N.

Infections drug résistance.  
Brit. Med. Bull. 21/3, 254-259, 1965.

- 28 - DATTA N., KONTOMICHALOU P.

Pénicillinase Synthésis controlled by R. Factors in Enterobac-  
tériaceae  
Nature 208, 239-241, 1965.

- 29 - DATTA N., MEYNELLE E.

Mutant drug resistant factors of high transmissibility.  
Nature 214, 885-887, 1967.

- 30 - DAVIES J.

Streptomycin and the Génétic code  
Cold spring harbor symposia on quantitative biology.  
31, 665-670, 1966.

- 31 - DENNEN O. W.

Dégradation Kinetics of 6 Aminopenicillanic Acid.  
J. of Pharm. Sciences 56/10, p 1273-1276, 1967.

- 32 - DUBNAU D.A., POLLOCK M.R.

The genetics of *Bacillus licheniformis* Penicillinase  
J. Gen. Microbiol 41, 7-21, 1965.

- 33 - DUREL P., ROIRON V., NICOD G.

Evolution de la sensibilité du Gonocoque  
Path. Biol. 15/23-24, 1197-1203, 1967.

- 34 - DUVAL J., GAUDIN H., LEBOUAR Y.

Enquete sur le danger actuel des Bacilles gram négatifs multi-résistants. Path-Biol. 15/23-24, 1217-1221, 1967.

- 35 - DYKE K.G.H., RICHMOND M.H.

Occurence of various types of Penicillinase Plasmid among  
"hospital" Staphylococci  
J. of Clin. Path. 20, 75-79, 1967

- 36 - EICKHOFF T.C., and coll.

The Klebsiella-Enterobacter-Serratia division  
Ann of Int. Med. 65/6, 1163-1193, 1966

- 37 - EGAWA R., SAWAI T., MITSUHACHI S.

Drug resistance of Enteric Bacteria  
J. Microbiol (Japan) 11/3, 173-178, 1967.

- 38 - ELSTON H.R.

A bactériological study of non chromogenic variants of *Serratia Marcescens* from human sources  
J. of clin. Path 18, 618-621, 1965.

- 39 - ELSTON H.R., MAGNUSON C.W.

Pneumopathie à *Serratia Marcescens*.  
The Amer. Rev. of Respir. Dis. 92/4, 624-631, 1965.

- 40 - ERIKSEN K.R. ERIKSEN I.

Résistance to Méthicillin, Isoxazol Penicillins and Cephalothin  
in *Staphylococcus Aureus*.  
Act. Path et Microbiol Scandinav 62, 255-275, 1964.

- 41 - ERIKSEN KR., ERICHSEN I.

Inactivation of Methicillin, Oxacillin and Cephalothin by Staphylococcal Penicillinase

Act. Path. et Microbiol Scandinav 62, 399-408, 1964.

- 42 - ERICKSON R. C., DEAN L. D.

Acylation of 6 Aminopenicillanic Acid by Penicillium Chrysogenum. American Society for Microbiology 14/6, 1047-1048, 1966.

- 43 - GILLS A., HOOK E. W.

Salmonella strains with transferable antimicrobial resistance.

J. of Amer. Med. Assoc. 198, 1267-1269, 1966.

- 44 - GILLS A., HOOK E. W.

Changing patterns of Bacterial resistance to antimicrobial drugs.

Amer. J. of Med. 39, 781-791, 1967.

- 45 - GOTO S., NIWA C., KUWAHARA S.

Transduction of drug resistances in Staphylococcus II

Transduction of Chloramphenicol resistance in Both Staphylococcus Aureus and Staphylococcus Epidermidis by Typing Phage 80

J. of Microbiol. 9/1, 15-19, 1965.

- 46 - GRAVENKAMPER C., BRODIE J. L., KIRBY W.

Resistance of coagulase Positive Staphylococci to Methicillin and Oxacillin

J. of Bact. 89/4, 1005-1010, 1965.

- 47 - HAMILTON-MILLER

Penicillinacylase

American Society for Microbiology

30/4, 761-771, 1966.

- 48 - HARADA K., KAMEDA M., SUZUKI M., MITSUHASHI S.

Drug resistance of Enteric-Bacteria.

J. of Bacteriol 88/5, 1257-1265, 1964.

- 49 - HARADA K., KAMEDA M., SUZUKI M., MITSUHASHI S.  
SHIGEHARA S.  
Drug resistance of Enteric-Bacteria  
J. Of Bacteriol 93/4, 1236-1241, 1967.
- 50 - HARADA K., KAMEDA M., SUZUKI M., MITSUHASHI S.  
Drug resistance of Enteric-bacteria  
J. Microbiol 11/2, 143-151, 1967
- 51 - KABINS S. A., SWEENEY H., COHEN S.  
Resistance to Cephalothin in vivo Associated with Increased Cephalosporinase Production  
ANN. of Int. Med. 65/6, 1272-1276, 1966
- 52 - KASATIYA S. S., BALDWIN J. N.  
Nature of the determinant of Tetracycline Resistance in Staphylococcus aureus  
Canadian of J. of Microbiol 13, 1079-1086, 1967
- 53 - KASIK J. E.  
The nature of Mycobacterial Penicillinase  
Amer. Rev. of Resp. Dis. 91/1, 117-119, 1965
- 54 - KOCH M. L., ROSE D.  
Resistance of the Klebsiella-Aerobacter-Serratia division to Cephalotin and Ampicillin  
Techn. Bull. of the Registry of Med. Technologists 36, 589-592, 1966
- 55 - KONDO E., MITSUHASHI S.  
Drug resistance of Enteric-Bacteria  
J. of Bacteriol 88/5, 1266-1276, 1964
- 56 - KONO M., HASHIMOTO H., MITSUHASHI S.  
Drug resistance of Staphylococci . (Resistance to some Macrolide Antibiotics and Inducible System.)  
Japan J. Microbiol 10, 59-66, 1966

## 57 - KONO M., KASUGA T., MITSUHASHI S.

Drug resistance of Staphylococci .(Resistance Patterns to some Macrolide Antibiotics in Staphylococcus aureus isolated in the United States.)

Japans J. Microbiol 10/2, 109-113, 1966

## 58 - KRCMERY V., VYMOLA F.

The Simultaneous occurrence of Penicillinase and Tétracycline Resistance Plasmides in Staphylococcus aureus

J. of Hyg 11, 104-108, 1967

## 59 - LAMPEN J. O.

Cell-bound Penicillinase of Bacillus licheniformis ; Properties and Purification.

J. Gen Microbiol 48, 249-259, 1967

Release of Penicillinase by Bacillus licheniformis.

J. Gen. Microbiol 48, 261-268, 1967

## 60 - LIKOVER T. E., KURLAND C. G.

Ribosomes from a Streptomycin-dependent strain of Escherichia coli. J. Mol. Biol. 25, 497-504, 1967

## 61 - MAGNUSON C. W., ELSTON M. R.

Infections caused by nonpigmented Serratia

Ann. of Int. Med. 65/3, 409-413, 1966

## 62 - MAIZTEGUY J. I., coll.

Bacteremia due to Gram negative Rods

New England J. of Med. 272, 222-229, 1965

## 63 - MASON D. J.

Studies on resistance development to Lincomycin . 1965.

## 64 - Mc DONALD S.

Transduction of antibiotic Resistance in Staphylococcus Aureus

The lancet, 1107-1110, 1966 .

## 65 - MITSUHASHI

Transmissible Drug Resistance Factor R.  
- Int. Hyg. Koll. in Essen, Germany, 1965.

## 66 - MITSUHASHI S.

Transmissible Drug resistance Factor with special reference  
to replication.  
- The U.S. Japan, Sc. Sem. in Hawai on the Mol. Bas. of Infect.  
Heredity, 1965.

## 67 - MITSUHASHI S.

- Drug resistance of Enteric Bacteria: Stability of the transmissible  
drug resistance Factor in the host cell 1964.

## 68 - MITSUHASHI S., HASHIMOTO H., HARADA K., EGAWA R.

- Studies of the drug Resistance of Enteric Bacteria 1961.

## 69 - MONNIER J., BOURSE R.

Resistance croisée chez les Macrolides et les Groupes apparen-  
tés. Path. Biol. 15/23-24, 1179-1187, 1967

## 70 - NOVICK P., MORSE S.

In vivo transmission of drug resistance factors between strains  
of Staphylococcus aureus . 1966.

## 71 - NOVICK R. P.

Penicillinase plasmids of Staphylococcus aureus  
In : Federation Proceedings 27/1, 29-38, 1967

## 72 - OKAMOTO S. SUZUKI M.

Chloramphenicol, Dihydro-Streptomycin and Kanamycin -  
inactivating enzymes from multiple drug resistant Escherichia  
coli carrying Episome "R".  
Nature 208, 1301 -1303, 1965

## 73 - POLLOCK M. R.

Origine and Function of Penicillinase a problem in biochemical evolution

Brit Med. Journal 4, 71-77, 1967

## 74 - POSTON M.

Cellular location of the genes controlling Penicillinase production and resistance to Streptomycin and Tetracycline in a Strain of *Staphylococcus aureus*

Nature 210/5038, 802-804, 1966

## 75 - RICHMOND M. H.

Penicillinase plasmids in *Staphylococcus aureus*

Brit. Med. Bull. 21/3, 260-263, 1965

## 76 - RICHMOND M. H.

A second regulatory region involved in Penicillinase Synthesis in *Staphylococcus aureus*

J. Mol. Biol. 26, 357-360, 1967

## 77 - RICHMOND M. H.

Associated Diploids involving Penicillinase Plasmids in *Staphylococcus aureus*

J. Mol. Biol. 46, 85-93, 1967

## 78 - ROGERS M. J.

Drug resistance in bacteria

Discovery, 27/6, 34-38, 1966.

## 79 - SELINGMAN S. J.

Penicillinase negative variants of Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*

Nature 209/5027, 994-996, 1966

## 80 - SUZUKI Y., OKAMOTO S., KONO M.

Basis of Chloramphenicol resistance in naturally isolated resistant *Staphylococci*

J. of Bact. 92/3, 798-799, 1966

- 81 - TANAKA T., HASHIMOTO H., NAGAI Y., MITSUHASHI S.  
Drug résistance of Enteric-Bacteria  
J. Microbiol 11/3, 155-162, 1967
- 82 - TURNER G. C., COX P. E.  
Résistance to Cloxacillin among hospital Staphylococci  
J. of Clin. Path. 20, 870-874, 1967
- 83 - VAVRA J.  
Développement of résistance to Novobiocin, Tétracycline and a  
Novobiocin Tétracycline combination in Staphylococcus aureus  
populations.  
J. of Bact. 93/3, 801-805, 1967
- 84 - VIENS P., SONEA S., REPENTIGNY J.  
Inhibition de l'action antibactérienne de la Pénicilline chez des  
Staphylocoques cultivés en présence d'Orangé d'Acridine  
Canadian J. of Microbiol 11, 394, 1965
- 85 - VON GRAEVENITZ Alexander  
Genetic transfer of Streptomycin and Aminopropanolstreptomycin  
résistance.  
J. of Bactériol. 88/4, 960-964, 1964
- 86 - WAINWRIGHT S. D., MARTIN E. V.  
On the Synthesis of inducible Penicillinase enzyme by Spheroplasts  
of Bacillus cereus  
Canadian journal of Micro. 13, 1967
- 87 - WATANABE T., OGATA C., SATO S.  
Episome mediated transfer of drug resistance in Enterobacteria-  
ceae  
J. of Bacteriol, 88/4, 922-928, 1964
- 88 - WATANABE T.  
Infections drug resistance in Enteric Bacteria  
New England Journal of Med. 275, 888-894, 1966

89 - WATANABE T.

Evolutionary relationships of R. Factors with other episomes  
and plasmids  
Federation Proceedings 26/1, 23-27, 1967

90 - WATANABE T.

Infectious drug resistance  
Scientific American 217/6, 19-27, 1967

91 - WOLFGANG R.W., LAWRENCE N.L.

Bilding of Streptomycin by Ribosomes of Sensitive, Resistant  
and dependent Bacillus megaterium  
J. Mol. Biol. 29, 531-535, 1967







